

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 7 月 26 日 (26.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/53288 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/06, 401/14, 405/14, 417/14,
A61K 31/4545, 31/496, 31/5377, A61P 9/06, 9/10, 25/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00287

(22) 国際出願日: 2001 年 1 月 18 日 (18.01.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

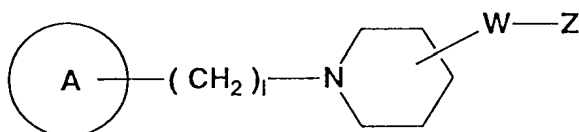
(30) 優先権データ:
特願2000-12175 2000 年 1 月 20 日 (20.01.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

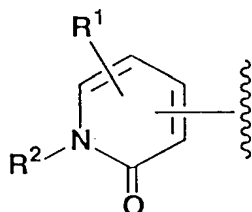
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 尾崎文博
(OZAKI, Fumihiko) [JP/JP]; 〒300-1233 茨城県牛久市
栄町2-35-55 Ibaraki (JP). 金子敏彦 (KANEKO, Toshi-
hiko) [JP/JP]; 〒300-1236 茨城県牛久市田宮町1082-70
Ibaraki (JP). 田端睦子 (TABATA, Mutsuko) [JP/JP];
〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-508 Ibaraki
(JP). 高橋良典 (TAKAHASHI, Yoshinori) [JP/JP]; 〒
305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-310 Ibaraki (JP).
宮崎和城 (MIYAZAKI, Kazuki) [JP/JP]; 〒305-0061
茨城県つくば市稲荷前9-7-211 Ibaraki (JP). 鎌田淳一
(KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つく
ば市天久保2-23-5 メゾン学園306 Ibaraki (JP). 吉田一
郎 (YOSHIDA, Ichiro) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つ
くば市天久保1-10-12 グランドヒルズつくば壱番館
201 Ibaraki (JP). 松倉正幸 (MATSUKURA, Masayuki)[JP/JP]; 〒300-2635 茨城県つくば市東光台2-9-10
Ibaraki (JP). 鈴木宏之 (SUZUKI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒
305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-203 Ibaraki (JP).
吉永貴志 (YOSHINAGA, Tadashi) [JP/JP]; 〒305-0042
茨城県つくば市下広岡702-76 Ibaraki (JP). 石原浩樹
(ISHIHARA, Hiroki) [JP/JP]; 〒305-0863 茨城県つく
ば市緑が丘42-10 Ibaraki (JP). 加藤浩嗣 (KATO, Koji)
[JP/JP]; 〒300-0033 茨城県土浦市川口2-12-16 Ibaraki
(JP). 澤田光平 (SAWADA, Kohei) [JP/JP]; 〒302-0102
茨城県北相馬郡守谷町松前台6-5-14 Ibaraki (JP). 小
野木達弘 (ONOGI, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒305-0035 茨
城県つくば市松代4-12-16 エステートピア松代201
Ibaraki (JP). 小林清明 (KOBAYASHI, Kiyooki) [JP/JP];
〒300-1234 茨城県牛久市中央2-27-1 エクセラーヂ
牛久308 Ibaraki (JP). 大窪美由紀 (OHKUBO, Miyuki)
[JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-308
Ibaraki (JP).(74) 代理人: 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.); 〒
103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長
ビル6階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, HU, IL, KR, MX, NO,
NZ, RU, US, ZA.(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PIPERIDINE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 新規ピペリジン化合物およびその医薬



(I)



(IA),(II)

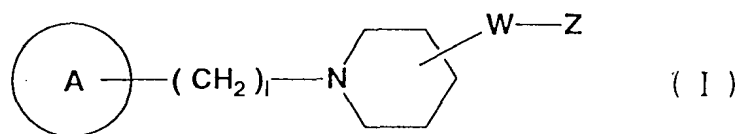
(57) Abstract: Novel compounds
having an excellent Na⁺ channel
inhibiting activity, which are
compounds of the general formula
(I), salts thereof, or hydrates of
both, wherein A is a ring of the
general formula (IA), (II) (wherein
R¹ is hydrogen or the like; and
R² is hydrogen or the like), or the
like; W is optionally substituted
C₁₋₆ alkylene or the like; Z is an
optionally substituted C₆₋₁₄ aromatic
carbocyclic group or the like; and 1
is an integer of 0 to 6.

[続葉有]

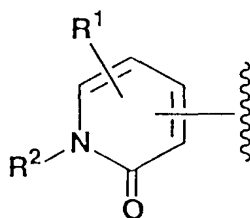


(57) 要約:

本発明は、優れた Na^+ チャネル阻害活性を有する新規化合物を提供する。すなわち、下記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。



式中、環Aは式



(R^1 は水素原子等を示す； R^2 は水素原子等を示す。) で表わされる環等を示す；Wは置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基等を示す；Zは置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基等を示す；lは0ないし6の整数を示す。

明細書

新規ピペリジン化合物およびその医薬

技術分野

本発明は、新規なピペリジン誘導体とその塩、これらの水和物、その製造方法、これらの化合物等を含有してなる医薬組成物およびその剤に関する。

従来技術

不整脈の一つである心房細動は、心房が洞結節からの刺激に応じて規則正しい興奮収縮を行わず、無秩序に頻回に興奮を繰返す状態をいい、発作性心房細動と慢性心房細動とに分類される。多くの場合、僧帽弁疾患、虚血性心疾患、高血圧性心疾患、甲状腺機能亢進症（以上、四大基礎疾患という）等の器質的心疾患の合併症として発症し、心房細動のみを呈する孤立性心房細動も報告されている。また、動悸、心悸亢進、胸部不快感の他、心不全状態を呈することも少なくなく、左房内に血栓が形成され全身諸臓器に血栓塞栓を起こすこともある。心房細動の治療（発作停止、再発予防等）は、発作性心房細動と慢性心房細動とで異なるものの、いずれも非薬物治療の有効性が十分とはいえず、現在、抗不整脈薬の投与が第一選択とされている。Vaughan Williams分類I群薬（Class I： Na^+ チャンネルの選択的遮断により心房筋内の伝導を抑制してリエントリー回路を阻害する薬剤）、同II群薬（Class II： β アドレナリン作動性受容体遮断薬）、同III群薬（Class III： K^+ チャンネルを選択的に遮断して活動電位持続時間を延長させる薬剤）、同IV群薬（Class IV： Ca^+ チャンネル遮断薬）等の抗不整脈薬が知られているが、心房細動の停止には心筋内の電位のリエントリー回路を阻害する薬剤が有効で、Class I抗不整脈薬とClass III抗不整脈薬が効果的だと考えられている。この種の抗不整脈薬に関しては、これまでも多数の報告がなされており、例えば、特表平9-505597号公報、特表平8-511014号

公報、国際公開公報WO 96/13479号等に開示される抗不整脈薬をはじめ、特願昭62-281858号公報、特表平6-501242号公報、特表平7-502273号公報、特表平8-511014号公報等には、抗不整脈薬としてのピペリジン誘導体に関する発明が開示されている。

しかしながら、Class I 抗不整脈薬は、 Na^+ チャンネル阻害活性に基づく陰性変力作用（心臓のポンプ機能の低下）を有するため、心不全を悪化あるいは増悪することが問題となっている。これに対し、Class III 抗不整脈薬はこのような作用を示すことなく不応期のみを延長する点で優れているが、従来のClass III 抗不整脈薬は、心房細動停止率において必ずしも有効とはいえず、また、心室筋の不応期をも延長し、頻拍時よりも正常時に心室筋の不応期を強く延長する（逆頻度依存性）ことが多く、薬効を示す容量で心室性の不整脈を誘発することが問題であった。

一方、 Na^+ チャンネル阻害活性を有する化合物は、各種神経痛（例えば帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、HIV性神経痛等）の治療において有用であることも知られている。例えば、帯状疱疹後神経痛の治療におけるLidoderm、三叉神経痛におけるCarbamazepine、抗不整脈薬としての Na^+ チャンネル阻害剤（例えばMexiletine等）、抗うつ薬や抗痙攣薬としての Na^+ チャンネル阻害剤（例えばAmitriptyline、Carbamazepine等）等が、既に各種神経痛治療薬として使用されている。その他、不整脈薬（Mexiletine、Lidocaine）が鎮痛薬として有効であることについても、従来からいくつか報告がある（Pain. 83 (1999) 389-400; European Journal of Pain. 2 (1998) 3-14; Pain. 73 (1997) 123-139）。

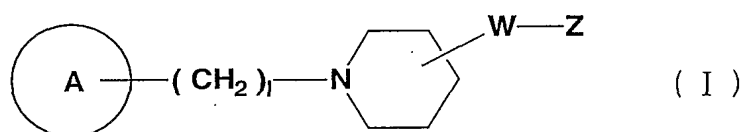
しかし、従来の神経痛の治療薬においては、従来の Na^+ チャンネル阻害剤の心臓と神経に対する作用が同等であることから、 Na^+ チャンネル阻害化合物の用量を上げることができず、明確な鎮痛作用を示すことができなかった。

優れた Na^+ チャンネル阻害作用を示し、且つ、医薬として薬理活性、投与量、安全性等の点を満足させ、さらに臨床で有効に作用する薬剤は未だ見出されて

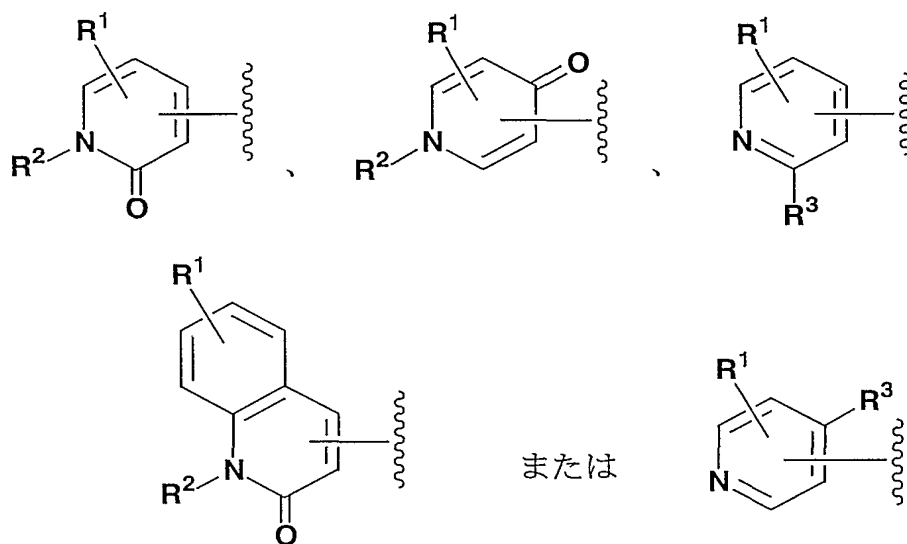
いない。即ち、本発明の目的は、上記課題を満たす優れたNa⁺チャンネル阻害化合物を探索し、見出すことにある。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、まったく新規なペリジン誘導体である式



〔式中、環Aは式



(式中、R¹は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(5)置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、(6)置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、(7)置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、(8)置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、(9)置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(10)置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(11)置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、(12)置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、(13)置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基または(14)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複

素環基を示す；

R^2 は(1)水素原子、(2)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(3)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(4)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、(5)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、(6)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、(7)置換されていてもよいアミノ基、(8)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または(9)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す；

R^3 は(1)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(2)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、(3)置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルオキシ基または(4)置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルケニルオキシ基を示す。)で表わされる環を示す；

Wは(1)単結合、(2)置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、(3)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基、(4)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、(5)式 $-U-V-$ (式中、Uは(i)単結合、(ii)酸素原子、(iii)硫黄原子、(iv)式 $-NH-$ で表わされる基、(v)置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、(vi)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基または(vii)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基を、Vは(i)単結合、(ii)置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、(iii)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基、(iv)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、(v)酸素原子、(vi)硫黄原子、(vii)式 $-CO-$ 、(viii) $-SO-$ または(ix) $-SO_2-$ で表わされる基を示す；

ただし、上記定義において、UおよびVが同じ基を示す場合は除かれ、且つ、UおよびVのうち一方は単結合、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基を示す。)で表わされる基を示す；

Zは(1)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、(2)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基または(3)式 $-N(R^4)R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって(i)水素原子、(ii)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(iii)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(iv)置換されて

いてもよい C_{2-6} アルキニル基、(v)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、(vi)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、(vii)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、(viii)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基もしくは(ix) C_{1-6} 脂肪族アシル基を示すか、または、(x) R^4 および R^5 が結合により一緒になって3ないし8員含窒素環基を形成してもよい。)で表わされる基を示す；

1は0ないし6の整数を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功し、さらに、これらの化合物等が優れたNaチャンネル阻害活性を有し、且つ、 Na^+ チャンネル阻害作用が治療・予防に有効な疾患〔例えば、不整脈（その他、心房細動に基づく症状、例えば動悸、心悸亢進、胸部不快感、心不全、左房内血栓、血栓塞栓、発作による患者のストレスの除去等）、各種神経痛（例えば糖尿病性神経痛、HIV性神経痛、帯状疱疹後神経痛等）、等〕の治療・予防に有用であることを見出し、本発明を完成した。

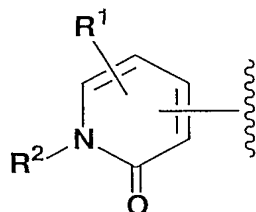
すなわち、本発明は、

〔1〕前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物であり、〔2〕前記〔1〕において、Wは式 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH(CN)-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-CH_2-NH-CO-$ 、 $-NH-SO_2-$ または $-CH_2-NH-SO_2-$ で表わされる基であってもよく、〔3〕前記〔1〕において、Wは式 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH\equiv CH-$ または $-CH_2-O-$ で表わされる基であってもよく、〔4〕前記〔1〕において、Zは置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基であってもよく、〔5〕前記〔1〕において、Zはそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基またはチエニル基であってもよく、〔6〕前記〔1〕に

において、ZがC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基で、且つさらに当該環が(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(5)置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、(6)置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(7)置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ基、(8)置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(9)置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基、(10)置換されていてもよい5ないし14員ヘテロアリールオキシ基、(11)置換されていてもよいアミノ基、(12)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(13)置換されていてもよい5ないし14員非芳香族複素環、(14)C₁₋₆アルキルスルホニル基および(15)C₁₋₄アルキレンジオキシ基から選ばれる1以上の基でそれぞれ置換されていてもよく、[7]前記[1]において、Zは式 $-N(R^4)R^5$ [式中、R⁴およびR⁵はそれぞれ前記定義に同意義を示す。] で表わされる基であってもよく、[8]前記[7]において、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₆アルキル基であってもよく、[9]前記[7]において、R⁴およびR⁵は結合して一緒になり置換されていてもよい3ないし8員含窒素環基を形成していてもよく、

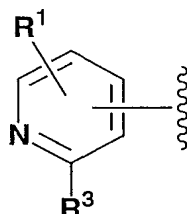
[10]前記[9]において、Zは置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジル基または置換されていてもよいモルホリニル基であってもよく、[11]前記[1]において、1は整数1であってもよく、

[12]前記[1]において、環Aは式

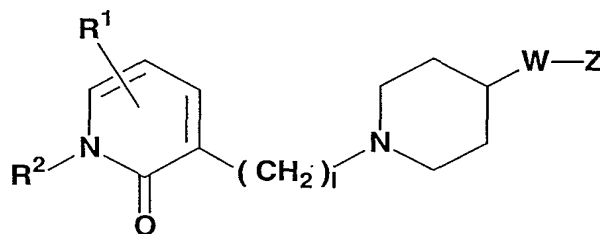


[式中、R¹およびR²はそれぞれ前記定義に同意義を示す。] で表わされる環であってもよく、[13]前記[12]において、R¹は水素原子、ハロゲン原

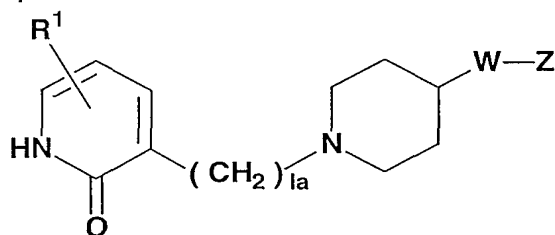
子または C_{1-6} アルキル基であってもよく、[14] 前記 [12] において、 R^1 は水素原子であってもよく、[15] 前記 [12] において、 R^2 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であってもよく、[16] 前記 [1] において、環Aは式



[式中、 R^1 および R^3 はそれぞれ前記定義に同意義を示す。] で表わされる環であってもよく、[17] 前記 [16] において、 R^3 は水酸基または C_{1-6} アルコキシ基であってもよく、[18] 前記 [1] において、基 $-W-Z$ の結合位置はピペリジン環の2位または4位であってもよい。また、本発明は、[19] 式

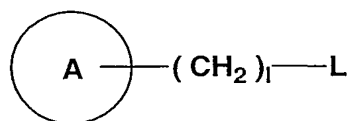


[式中、 R^1 、 R^2 、 W 、 Z および l は請求項1記載の定義に同意義を示す。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、[20] 式

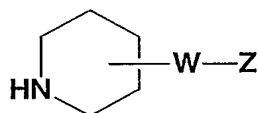


[式中、 R^1 、 W および Z は前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示し、 la は1または2の整数を示す。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、[21] 1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリ

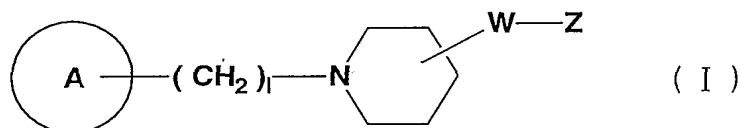
ジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニ
 ル] エチル] ピペリジン、1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒド
 ロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2, 3 - (メチレンジオキシ)
 フェニル] エチル] ピペリジン、1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 -
 ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル)
 エチル] ピペリジン、1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ -
 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (イソブチルオキシ) フェニル]
 エチル] ピペリジン、1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ -
 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2 - フルオロフェニル) -
 1 - エテニル] ピペリジン、1 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ
 ヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2 - フルオロフェ
 ニル) - 1 - エテニル] ピペリジン、1 - [(2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ
 - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (ベンジルオキシ)
 フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン、1 - [(2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ
 ドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [(2 - シクロヘキシ
 ルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン、1 - [(2 - オキ
 ソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(Z) - 2 - [(2
 - シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン、1
 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチ
 ル] - 4 - [(E) - 2 - [(2 - シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル]
 - 1 - エテニル] ピペリジン、1 - [(2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 -
 ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [(2 - シクロヘキシルメチルオキシ) フ
 ェニル] - 1 - エチニル] ピペリジン、1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1,
 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(2, 4 - ジフルオロフェ
 ノキシ) メチル] ピペリジン、1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ
 ヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(2, 5 - ジフルオロフェノキシ)
 メチル] ピペリジンもしくはその塩またはそれらの水和物、[22] 式



〔式中、環Aおよびlは前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示し、Lは脱離基を示す。〕で表わされる化合物、その塩またはそれらの反応性誘導体と式



〔式中、WおよびZは前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする上記〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の製造法である。さらに、本発明は、〔23〕式



〔式中の各記号は前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含む医薬組成物であり、〔24〕前記〔23〕における組成物はナトリウム・チャネル阻害剤またはカリウム・チャネル阻害剤であってもよく、〔25〕前記〔23〕における組成物は不整脈の治療・予防薬であってもよく、〔26〕前記〔23〕における組成物はVaughan Williams分類III群抗不整脈薬であってもよく、〔27〕前記〔23〕における組成物は鎮痛薬であってもよく、〔28〕前記〔23〕における組成物は神経痛の治療・予防剤であってもよく、また、〔29〕前記〔28〕における神経痛は糖尿病性神経痛、HIV性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛または脳卒中後疼痛であってもよい。

本発明は、上記式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物

をナトリウムチャンネル阻害剤またはカリウムチャンネル阻害剤、不整脈の予防・治療薬、Vaughan Williams分類III群抗不整脈薬、鎮痛薬、神経痛の治療・予防剤の製造に用いる用途を提供する。

さらに、本発明は、上記式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、ナトリウムチャンネル阻害またはカリウムチャンネル阻害が予防・治療に有効な疾患を予防・治療する方法を提供する。

また、本発明は、上記式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、不整脈、Vaughan Williams分類III群抗不整脈、痛み、神経痛を予防・治療する方法を提供する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意味を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書における「不整脈」とは、心機能のうち調律機能が異常を呈する場合（刺激生成異常および刺激伝導異常）の総称であり、例えば、洞性不整脈、期外収縮、心房粗細動、発作性上室性頻拍、洞房ブロック、房室ブロック等を含む。本発明にかかる化合物は、不整脈の中でも特に心房細動に効果的である。

本願明細書における「神経痛」とは、神経由来の疼痛性の症状（真性および

続発性)であり、神経の走行路あるいは分布領域に起こる痛みをいい、例えば糖尿病性神経痛、HIV性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛、脳卒中後疼痛、等の疾患を含む。「鎮痛薬」とは、麻酔状態や意識喪失を起こさずに侵害受容器刺激の知覚を変化させて痛みを和らげる、或いは無くす薬剤をいう。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子を示す。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*s*o*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-ブチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルケニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 6-ヘキサジエニル基、等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基である。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルキニル基を示し、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピ

ニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等の直鎖状または分子鎖状のアルキニル基である。

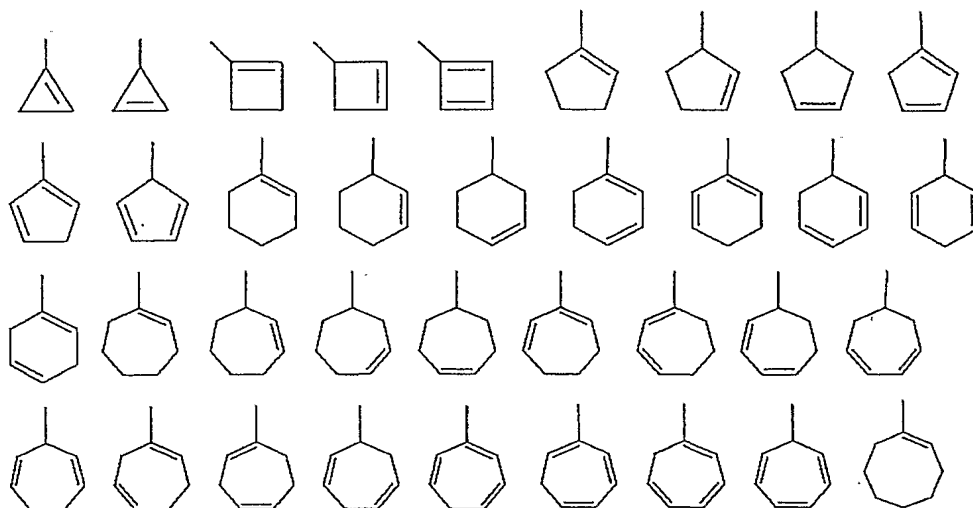
本願明細書において用いる「C₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義におけるC₁₋₆アルキル基に同意義の基に酸素原子が結合した「C₁₋₆アルキルオキシ基」を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、等があげられる。

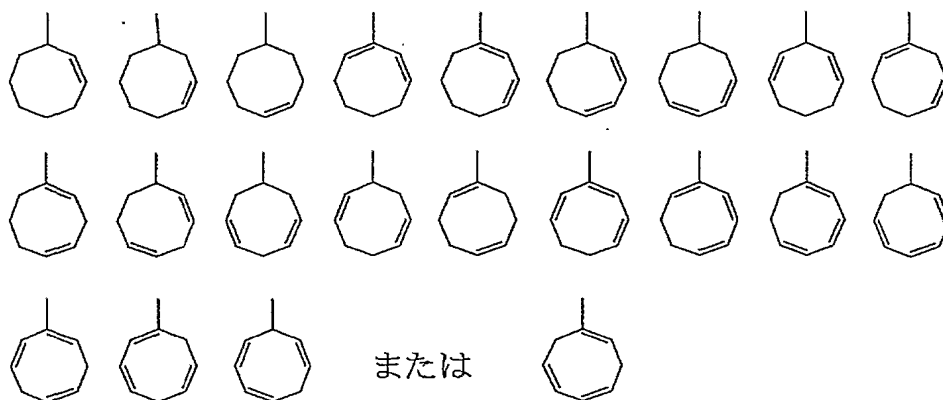
本願明細書において用いる「C₁₋₆アルケニルオキシ基」とは、前記定義におけるC₁₋₆アルケニル基に同意義の基に酸素原子が結合した基を示し、好ましい基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-プロピルプロピルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、3ないし8個の炭素原子で環が形成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。また、本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルカン」とは、前記 C_{3-8} シクロアルキル基に対応する環を示す。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で環が形成された C_{3-8} シクロアルケニル基を示し、例えば式





で表わされる基があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」とは、例えばフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等の単環式、二環式または三環式の C_{6-14} 芳香族炭化水素環基を示す。

本願明細書において用いる「5ないし14員芳香族複素環基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるいずれかの複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式5ないし14員芳香族複素環をいい、例えば(i)ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等の含窒素芳香族複素環；(ii)チエニル基、ベンゾチエニル基、等の含硫黄芳香族複素環；(iii)フリル基、ピラニル基、シクロペ

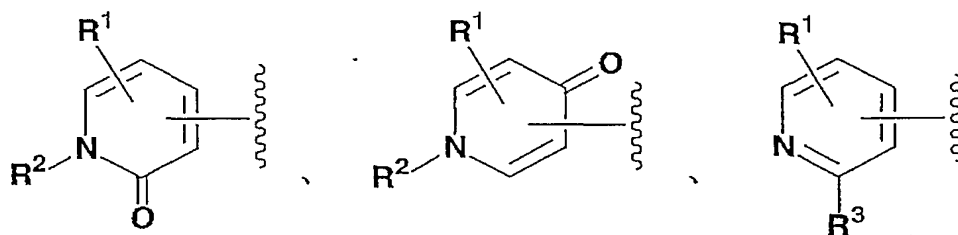
ンタピラニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、等の含酸素芳香族複素環；(iv)チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2種以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。

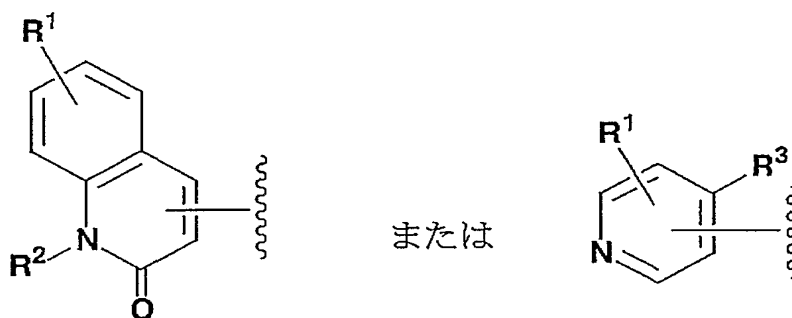
本願明細書において用いる「5ないし14員非芳香族複素環」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるいずれかの複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式5ないし14員非芳香族複素環をいい、例えばピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリン、ピラゾリン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン、オキサチオラン、ピリドン環や、フタルイミド環、スクシンイミド環、等の縮合環があげられる。

本願明細書において用いる「炭化水素基」とは、具体的には C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基を示し、それぞれの意義については前記のとおりである。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、各基における特に好ましい態様は以下の如くである。

前記式(I)中、Aで示される式





〔式中の R^1 、 R^2 および R^3 は前記請求項1に記載した定義にそれぞれ同意義を示す。〕で表わされる基において、 R^1 で示される「ハロゲン原子」における好ましい原子としては、フッ素原子、塩素原子または臭素原子があげられ、より好ましくはフッ素原子または塩素原子である

前記 R^1 または R^2 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、等である。また、 R^1 または R^2 で示される「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」における「 C_{2-6} アルケニル基」としては、好ましくはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、等である。さらに、 R^1 または R^2 で示される「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」における「 C_{2-6} アルキニル基」としては、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、等である。

前記 R^1 または R^2 で示される「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」における「 C_{3-8} シクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、等である。また、 R^1 または R^2 で示される「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基」における「 C_{3-8} シクロアルケニル基」としては、好ましくはシクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、等である。

前記R¹またはR³で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」における「C₁₋₆アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、等である。また、R³で示される「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ基」における「C₂₋₆アルケニルオキシ基」としては、好ましくはビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基、等である。

前記R¹で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」における好ましい「C₁₋₆アルキルチオ基」としては、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、等があげられる。

前記R¹で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基」における好ましい「C₁₋₆アルキルスルフィニル基」としては、メチルメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*iso*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*iso*-ブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、*n*-ペンチルスルフィニル基、*n*-ヘキシルスルフィニル基、等があげられる。

前記R¹で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基」における好ましい「C₁₋₆アルキルスルホニル基」としては、メチルメチルスルホ

ニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*so-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*i*so-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、*n*-ヘキシルスルホニル基、等があげられる。

前記R¹またはR²で示される「置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基」における「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環基」としては、好ましくはフェニル基、ナフチル基、等である。また、R¹またはR²で示される「置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基」における好ましい「5ないし14員芳香族複素環基」としては、ピリジル基、ピラジル基、ピリニジル基、ピリダジニル基、チエニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、等があげられる。

前記R²で示される「置換されていてもよいアミノ基」において、当該アミノ基の好ましい置換基としては、例えば(1)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例えばそれぞれ置換されていてもよいメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、等）、(2)置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例えばそれぞれ置換されていてもよいビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、等）、(3)置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基（例えばそれぞれ置換されていてもよいエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、等）、(4)置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基（例えばそれぞれ置換されていてもよいシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、等）、(5)置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基（例えばそれぞれ置換されていてもよいシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、等）、(6)アシル基、(7)置換されていてもよいカルバモイル基、等があげられ、当該アミノ基

はこれらの基から選ばれるいずれか1または2個の基を置換基として有していてもよく、該アミノ基におけるより好ましい例としては、無置換のアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、ジ(*n*-プロピル)アミノ基、*iso*-プロピルアミノ基、ジ(*iso*-プロピル)アミノ基、等があげられる。

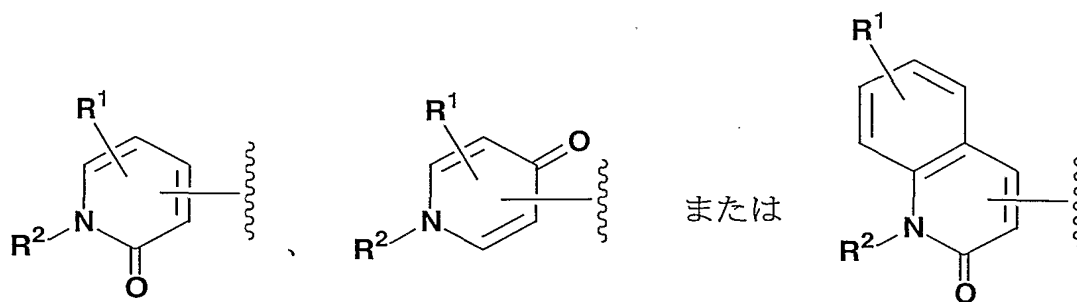
前記R³で示される「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルオキシ基」における好ましい「C₃₋₇シクロアルキルオキシ基」としては、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、等があげられる。また、R³で示される「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルケニルオキシ基」における好ましい「C₃₋₇シクロアルケニルオキシ基」としては、シクロブテニルオキシ基、シクロペンテニルオキシ基、シクロヘキセニルオキシ基、等があげられる。

前記R¹、R²またはR³で示されるそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₃₋₇シクロアルキルオキシ基、C₃₋₇シクロアルケニルオキシ基の「置換基」として好ましい例をあげると、(1)水酸基、(2)ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、(3)シアノ基、(4)ニトロ基、(5)C₁₋₆アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、等）、(6)C₂₋₆アルケニル基（例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、等）、(7)C₂₋₆アルキニル基（例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、等）、(8)C₃₋₈シクロアルキル基（例えば

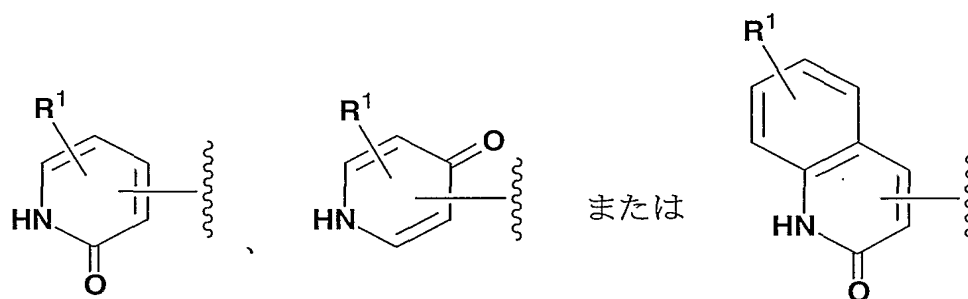
シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、等)、(9)C₁₋₆アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、等)、(10)C₁₋₆アルキルチオ基(例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、等)、(11)5ないし14員非芳香族複素環基(例えばピペリジル基、ピペラジル基、モルホリニル基、等)、(12)C₆₋₁₄芳香族炭化水素環基(例えばフェニル基、ナフチル基、等)、(13)5ないし14員芳香族複素環基(例えばピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、等)、(14)置換されていてもよいアミノ基〔例えばC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、スルホニル基、等から選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノ基(例えば無置換のアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、ジ(*n*-プロピル)アミノ基、*iso*-プロピルアミノ基、ジ(*iso*-プロピル)アミノ基、等)、あるいは、該置換基どうしが結合して一緒になり、それらが結合する窒素原子を含有してなる含窒素環式基〕があげられ、これらの基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。

前記R¹におけるより好ましい基としては水素原子またはハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、等)があげられる。また、R²におけるより好ましい基としては水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、アラルキル基(例えばベンジル基、フェネチル基、等)、モノ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル基またはジ(C₁₋₆アルキル)アミノアルキル基があげられ、最も好ましくは水素原子である。さらに、R³におけるより好ましい基としては置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基があげられ、最も好ましくはメトキシ基である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、環Aにおけるより好ましい態様は、式



〔R¹、R²およびR³は前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示す。〕で表わされる環であり、中でも式



で表わされる環が好ましい。

前記式(I)中、Wで示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基」、
「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニレン基」または「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニレン基」における例としては、それぞれ置換されていてもよい式
—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—(CH₂)₃—、—(CH₂)₄—、—(CH₂)₅—、—(CH₂)₆—、—CH=CH—、—CH=CH—CH₂—、—CH₂—CH=CH—、—CH₂—CH₂—CH=CH—、—CH₂—CH=CH—CH₂—、—C≡C—、—CH₂—C≡C—、—C≡C—CH₂—、—CH₂—C≡C—CH₂—で表わされる基、等があげられる。また、当該C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基またはC₂₋₆アルキニレン基の「置換基」としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環基（例えばフェニル基、等）、5ないし14員芳香族複素環基（例えばピリジル基、チエニル基、フリル基、等）、等があげられ、好ましくは水酸基、シアノ基等である。

前記式 (I) 中、Wにおける好ましい基としては、それぞれ置換されていて
もよい式 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ で表わされる基や、式 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-$ で表わされる基があげられ、より好ましくは式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ で表わされる基、等である。

前記式 (I) 中、Zで示される「置換されていてよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」における「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」の好ましい例としては、フェニル基、ナフチル基（例えば 1-ナフチル基、2-ナフチル基、等）、アズレニル基、ヘプタレニル基、等があげられる。

前記式 (I) 中、Zで示される「置換されていてよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基」における好ましい基としてはピロリル基、ピリジル基、チエニル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、インドリル基、キノリル基、キナゾリル基、チアゾリル基、ベンゾチエニル基、等があげられる。

前記式 (I) 中、Zが「置換されていてよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」

または「置換されていていてもよい5ないし14員芳香族複素環基」である場合における当該「置換基」としては、(1)水酸基、(2)ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子）、(3)ニトリル基、(4)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環基（フェニル基、ナフチル基）、(iii)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていていてもよい5ないし14員芳香族複素環基（例えばピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、等）、(iv)C₁₋₆アルキルスルホニル基、等から選ばれる1個以上の基で置換されていていてもよい炭化水素基（C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基またはC₃₋₈シクロアルケニル基）、(5)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、(iii)C₁₋₆アルコキシ基、(iv)炭化水素基（C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基またはC₃₋₈シクロアルケニル基）で置換されたスルホニル基、(v)炭化水素基（C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基またはC₃₋₈シクロアルケニル基）で置換されていていてもよいアミノ基、等から選ばれる1個以上の基で置換されていていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i s o*-プロポキシ基）、(6)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、(iii)C₁₋₆アルコキシ基、(iv)炭化水素基（C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基またはC₃₋₈シクロアルケニル基）で置換されたスルホニル基、(v)炭化水素基（C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基またはC₃₋₈シクロアルケニル基）で置換されていていてもよいアミノ基、等の基で置換されていていてもよいC₃₋₇シクロアルキルオキシ基、(7)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）等で置換されてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基（例えばフェノキシ基）、(8)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）等で置換されてもよいヘテロアリールオキシ基（例えばピリジリオキシ基、チエニルオキシ基、フリルオキシ基）、(9)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、(iii)C₁₋₆アルコキシ基、(iv)炭化水素基（C

C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基)で置換されたスルホニル基および(v)炭化水素基(C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基)で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい炭化水素チオ基(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基)、(10)式 $-CO-N(R^6)R^7$ [式中、 R^6 および R^7 は同一または相異なって(i)水素原子または(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)で置換されていてもよい炭化水素基(C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基)を示すか、あるいは、 R^6 および R^7 が結合により一緒になって窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1または2個の原子を含む3ないし7員含窒素非芳香族複素環(例えばピペリジン、ピペラジン、モルホリン環、等)を形成していてもよい。]で表わされるアシル基、(11)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)で置換されていてもよい炭化水素基(C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基)、(iv) C_{1-6} アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、等)および(v)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)で置換されていてもよい炭化水素基(C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基)で置換された C_{1-6} アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、等)から選ばれる基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族基(例えばフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、等)、(12)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する3ないし8員非芳香族複素環式基(ピペリジル基、ピペラジル基、モルホリニル基、等)、(13)炭化水素基(C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8}

₈シクロアルケニル基)で置換されたスルホニル基、(14)炭化水素基 (C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基)で置換されていてもよいスルホンアミド基、(15) C_{1-4} アルキレンジオキシ基 (例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基)等の基から選ばれる1以上の基があげられる (例えば水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子 (フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、メチル基、エチル基、*n*-ブチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、2-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)-エトキシ基、フェノキシ基、フェニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、メトキシフェニル基、ピペリジル基、ピペラジル基、モルフォリル基、*N*-アセチルピペラジル基、メチルスルホニル基、アミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、アルキレンジオキシ基、等)。ここで、前記「炭化水素基」としてかかっている「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」、「 C_{2-6} アルキニル基」、「 C_{3-8} シクロアルキル基」または「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、それぞれ前記定義に同意義を示す。

前記式 (I) 中、Zで示される式 $-N(R^4)R^5$ [式中、 R^4 および R^5 は前記請求項1に記載の定義にそれぞれ同意義を示す。]で表わされる基において、 R^4 または R^5 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、等があげられ、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」における「 C_{2-6} アルケニル基」としては、好ましくはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、等があげられ、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」における「 C_{2-6} アルキニル基」としては、好ま

しくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、等があげられる。また、 R^4 または R^5 で示される「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」における「 C_{3-8} シクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、等があげられ、「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基」における「 C_{3-8} シクロアルケニル基」としては、好ましくはシクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、等があげられる。さらに、 R^4 または R^5 で示される「置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」における「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環基」としては、好ましくはフェニル基、ナフチル基、等があげられ、「置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基」における好ましい「5ないし14員芳香族複素環基」としては、ピリジル基、ピラジル基、ピリニジル基、ピリダジニル基、チエニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、等があげられる。

前記 R^4 または R^5 が同一または相異なって置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基である場合における当該「置換基」の好ましい例をあげると、(1)水酸基、(2)ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、(3)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例えばハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*s*o*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*er*t*-ブトキシ基、等）、(4)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基（例えば水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭化水素基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および5ないし14員芳香族基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族基等）、(5)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環式基（例えば水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭化水

素基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および5ないし14員芳香族基から選ばれるいずれか1個以上の基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族基等)、等があげられる。具体的にあげると、例えばエチル基、2-メチルプロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ペンチル基、*n*-オクチル基、*tert*-ブチル基、ヒドロキシ-*tert*-ブチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、モルフォリルエチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、5-フェニルペンチル基、2-プロピン-1-イル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2-エチル-*n*-ブチル基、ベンジル基、フェネチル基、ハロゲン化ベンジル基、ヒドロキシベンジル基、*o*-フェニルベンジル基、メチルスルホニルベンジル基、メチルスルホニルアミノベンジル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、*N*-メチルピロリルエチル基、ジフェニルメチル基、メチレンジオキシフェニルメチル基、メトキシピリジルメチル基およびジメチルアミノエチル基から選ばれる1または2個の基があげられる。

前記 R^4 または R^5 が同一または相異なって置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基である場合における当該「置換基」の好ましい例をあげると、(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトリル基、(4)ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい5ないし14員芳香族基、 C_{1-6} アルキル-スルホニル基等の基で置換されていてもよい炭化水素基、(5)水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、炭化水素基で置換されたスルホニル基、炭化水素基で置換されていてもよいアミノ基等の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(6)水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、炭化水素基で置換されたスルホニル基、炭化水素基で置換されていてもよいアミノ基等の基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル-オキシ基、(7)ハロゲン原子等で置換されてもよい (C_{6-10} アリール)-オキシ基、(8)ハロゲン原子等で置換されてもよい (5ないし14員ヘテロアリール)-オキシ基、(9)水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、

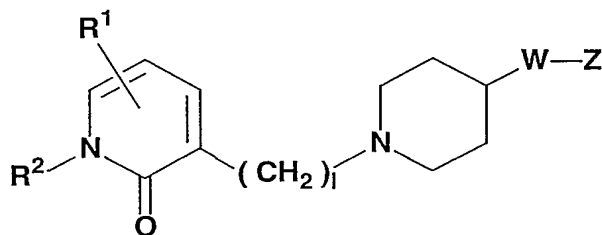
炭化水素基で置換されたスルホニル基および炭化水素基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい炭化水素一チオ基、(10)式 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$ [式中、 R^{12} および R^{13} は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭化水素基を示し、さらに式 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$ は、 R^{12} および R^{13} が結合により一緒になって窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1または2個の原子を含む3ないし7員含窒素非芳香族複素環を形成していてもよい] で表わされるアシル基、(11)水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭化水素基およびハロゲン原子で置換されていてもよい炭化水素基 C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい5ないし14員芳香族基、(12)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する3ないし7員非芳香族複素環基、(13)炭化水素基で置換されたスルホニル基、(14)炭化水素基で置換されていてもよいスルホンアミド基、(15) C_{1-2} アルキレンジオキシ基、等があげられる。

前記 R^4 または R^5 で示される「 C_{1-6} 脂肪族アシル基」とは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アリール基、5ないし14員芳香族複素環基等の基で置換されたカルボニル基を意味し、好ましい例としてアセチル基、エチルカルボニル基、等があげられる。

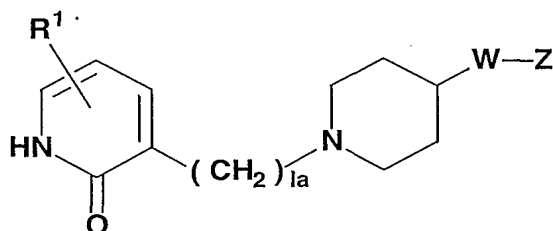
前記式(I)中、Zは、式 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ における R^4 および R^5 が結合により一緒になって3ないし8員含窒素環式基を示してもよく、当該基における好ましい例としては、ピペリジル基、ピペラジル基、モルフォリル基、等があげられる。

前記式(I)中、記号lは0、1、2、3、4、5または6の整数を示すが、好ましくは1ないし3の整数であり、より好ましくは1または2の整数であり、更に好ましくは整数1である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物のより好ましい態様をあげると、式



〔式中、 R^1 、 R^2 、 W 、 Z および l は前記定義にそれぞれ同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられ、特に好ましい態様としては式

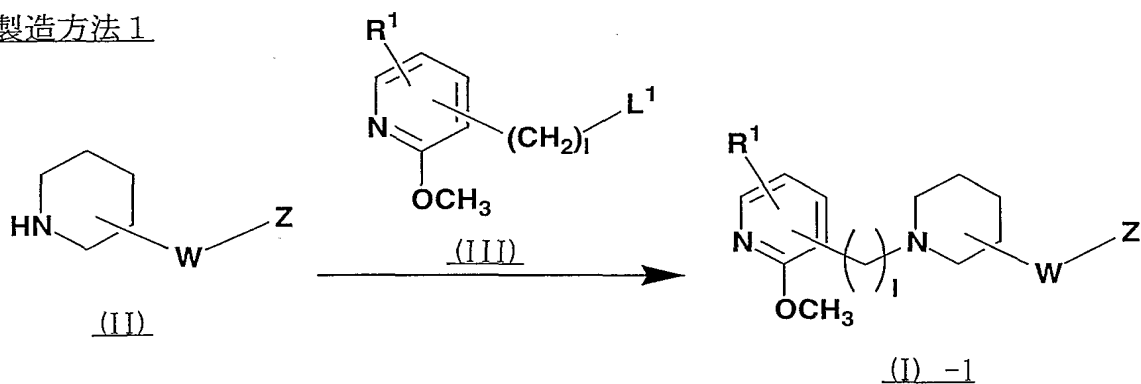


〔式中、 R^1 、 W および Z は前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示し、 l_a は1または2の整数を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられる。

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等である。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法を以下に示す。

製造方法 1

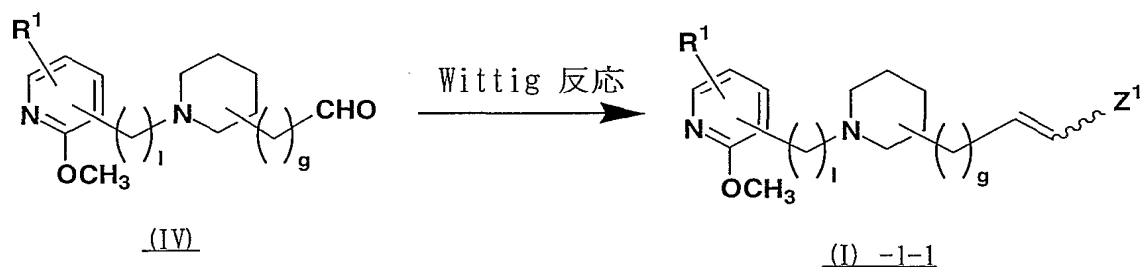


式中、 R^1 、 W 、 Z および l は前記定義に同意義を示し、 L^1 は脱離基（例えばハロゲン原子、トシレート等）またはアルデヒド基を示す。本発明にかかる化合物 (I) -1 は、溶媒中でピペリジン誘導体 (II) とピリジン誘導体 (III) を還元アミノ化によって縮合させるか、あるいは塩基存在下に縮合させて製造することができる。還元アミノ化の場合、用いる溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、1-メチルピロリドン、アセトニトリル等が好ましい。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、トリアセドキシ水素化ホウ素ナトリウム等の金属ヒドライドを用いることができ、また、通常使用される接触還元法で行うこともできる。還元剤の使用量は、原料に対して1ないし5当量である。反応温度は、通常 -50°C ないし溶媒の還流温度で、好ましくは 0°C ないし 25°C 前後である。塩基存在下の縮合においては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を用いることができ、例えばベンゼン、ジクロロメタン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドン等があげらる。使用する塩基は特に限定されないが、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウ

ムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。塩基の使用量は、原料に対して通常1ないし10当量である。反応温度は、通常 -50°C ないし溶媒の還流温度で、好ましくは 20°C ないし 80°C である。

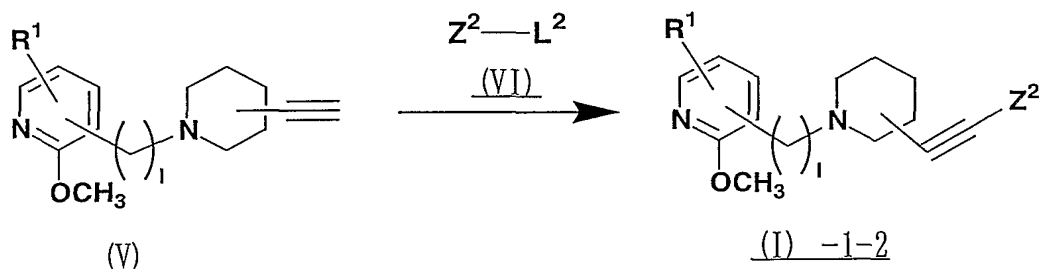
以下に、前記式(I)においてWが「置換されていてもよい炭化水素鎖」である場合の製造法を示す。

製造方法2



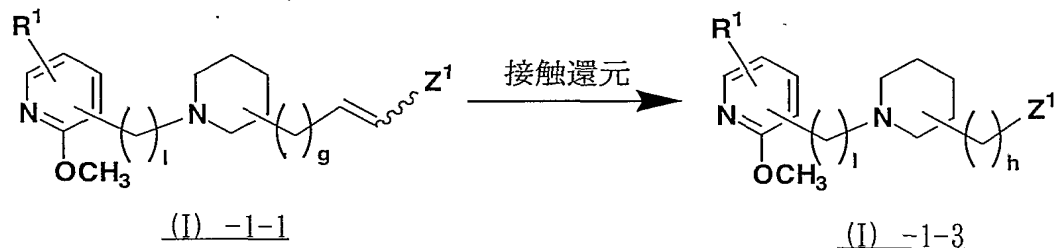
式中、 R^1 、 1 は前記定義に同意義を示し、 Z^1 は置換されていてもよい5ないし14芳香族基を、 g は0、1または2を示す。本発明にかかる化合物であるピリジルピペリジン誘導体 (I) -1-1 は、ピペリジンアルデヒド誘導体 (IV) に有機溶媒中で Wittig 反応またはそれに類似した反応を行うことによって製造することができる。用いる溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類や酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン等が好ましい。Wittig 試薬は、市販されているものは購入し、市販されていないものは常法に従って容易に調製することができる。Wittig 試薬の使用量としては、原料に対して1ないし2当量である。使用する塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ジアザビスクロウンデセン、*n*-ブチルリチウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。塩基の使用量は、原料に対して1ないし2当量である。反応温度は、通常 -70°C ないし溶媒の還流温度で、好ましくは -40°C ないし 60°C である。

製造方法 3



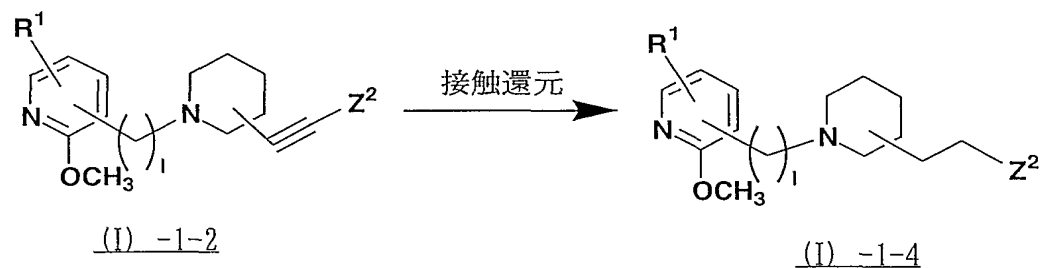
式中、 R^1 、1 は前記定義に同意義を示し、 Z^2 は置換されていてもよい 5 ないし 14 芳香族基を、 L^2 は脱離基（例えばハロゲン原子、トリフラート等）を示す。本発明にかかる化合物 (I) - 1 - 2 は、溶媒中でアルキニルピペリジン誘導体 (V) に、(VI)（例えばアリールハライド、アリールトリフラート等）を触媒存在下に作用させて製造することができる。用いる溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類や、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ベンゼン、1-メチルピロリドン等が好ましい。本反応は、触媒量のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムまたはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）のいずれかの試薬と、ヨウ化第一銅、三級アミンの存在下で行うことができる。使用する 3 級アミンとしては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、ジアザビスクロウンデセン等が好ましい。触媒の使用量は、原料に対して約 0.001 ないし 0.1 % モルである。反応は窒素気流下で行われ、反応温度は通常 -20℃ ないし溶媒の還流温度で、好ましくは 80 ないし 140℃ である。

製造方法 4



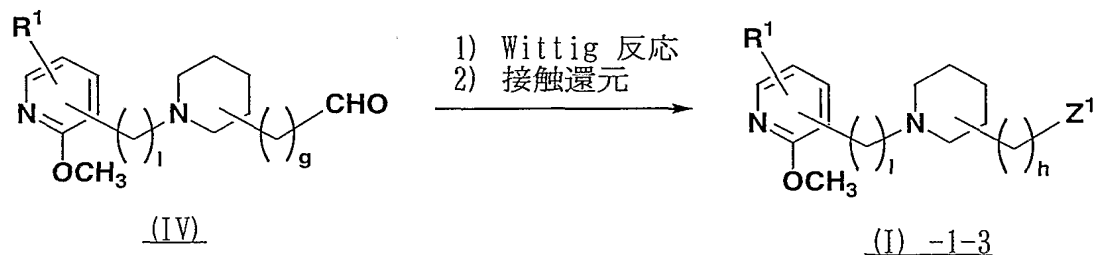
式中、 R^1 、 l 、 g 、 Z^1 は前記定義に同意義を示し、 h は1ないし3のいずれかの整数を示す。本発明にかかる化合物 (I) -1-3は、反応2で得られたピリジルピペリジン誘導体 (I) -1-1を接触還元して製造することができる。用いる溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類や、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール等が好ましい。本反応においては、反応液中に適当量の酸を加えても良好な結果を得ることができる。使用する触媒としては、パラジウムカーボン (Pd-C)、ラネーニッケル、酸化白金 (PtO₂) 等が好ましい。反応温度は、通常0ないし120℃で、好ましくは25℃前後である。還元の際の水素圧は1ないし140 kg/cm²であるが、好ましくは1ないし3 kg/cm²である。

製造方法 5



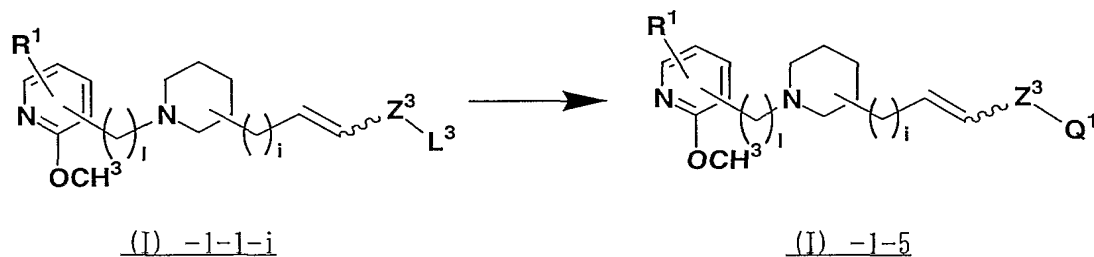
式中、 R^1 、 l 、 Z^2 は前記定義に同意義を示す。本発明にかかる化合物 (I) -1-4は、「反応3」で得られた (I) -1-2を接触還元して製造することができる。本反応は「反応4」と同様の条件で行うことができる。

製造方法 6



式中、 R^1 、 l 、 g 、 h 、 Z^1 は前記定義に同意義を示す。本発明にかかる化合物 (I) -1-3は、ピペリジンアルデヒド誘導体 (IV) にWittig試薬を塩基存在下に作用させ、得られるピリジルピペリジン誘導体 (I) -1-1を単離することなく接触還元して製造することができる。Wittig反応は、反応2に記載した方法に従って行うことができ、また、接触還元は「反応4」に記載した方法に従って行うことができる。

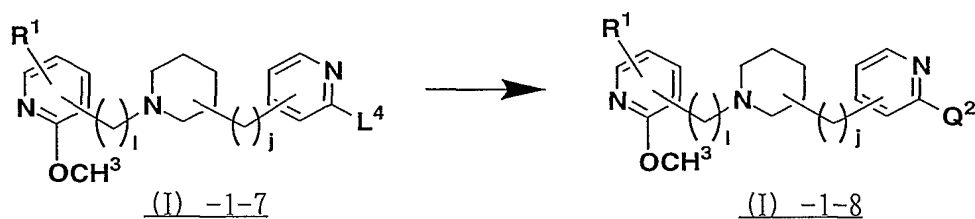
製造方法 7



式中、 R^1 、 l 、 i 、 Z^1 は前記定義に同意義を示し、 L^3 は脱離基（例えばハロゲン原子、トリフラート等）、 Q^1 、 Z^3 は置換されていてもよい5ないし14員芳香族基を示す。本発明に係る化合物 (I) -1-5は、「反応2」において得られる化合物 (I) -1-1のうち Z^1 が Z^3-L^3 で表わされる化合物 (I) -1-1-iからパラジウム触媒下で製造することができる。反応に使用するアリール金属化合物としては、例えばアリールトリブチルスズ、アリールボロン酸や、その他通常用いられるアリールアルコキシボラン、アリールアルキルボラン等があげられる。アリール金属化合物の使用量は、通常は原料に対して1ないし5当量で、好ましくは2当量前後である。使用する触媒としては、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス

(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約 0.05 % モルである。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、ベンゼン等が好ましく、アリール金属化合物としてアリールボロン酸を使用する場合には、炭酸ナトリウム水、メタノールおよび有機溶媒の混合溶媒系が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし 150℃で、好ましくは 80 ないし 130℃である。本製造法で得られた化合物 (I) - 1 - 5 は、反応 4 において原料として使用することができる。

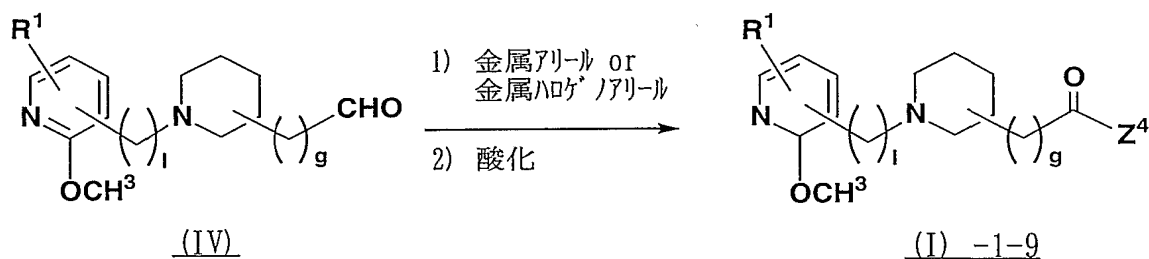
製造方法 8



式中、 R^1 、 l は前記定義に同意義を示し、 j は 1 ないし 3 のいずれかの整数を、 L^4 は脱離基 (例えばハロゲン原子、トシレート、メシレート、トリフレート等)、 Q^2 は置換基 (例えば C_{1-6} アルコキシ基、アルキルアミノ基等) を示す。本発明に係る化合物 (I) - 1 - 8 は、さらに、前記反応 1 や 4 において得られる化合物のうち、 Z 、 Z^1 で表わされる芳香族基の 2 位に脱離基 L^4 を有するピリジン誘導体 (I) - 1 - 7 を求核試薬と反応させて製造することもできる。使用する求核試薬としては、例えばメタノール、エタノール、ジメチルアミノエタノール等のアルコールに水素化ナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム、金属ナトリウム、金属リチウム、ソジウムジイソプロピルアミド等の塩基を作用させて生成するアルコキシドや、その他ピペリジン、モルホリン等の一級または二級アミンが好ましい。求核剤としてアミンを使用する場合、反応系中に炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の求核性の弱い塩基を共存させても良好な結果を得ることができる。求核剤の使

用量は、原料に対して1ないし大過剰量である。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドン等が好ましく、求核剤としてアルコキシドを用いる場合、アルコールを溶媒として用いることもできる。反応温度は、通常は0ないし200℃で、好ましくは100ないし170℃である。

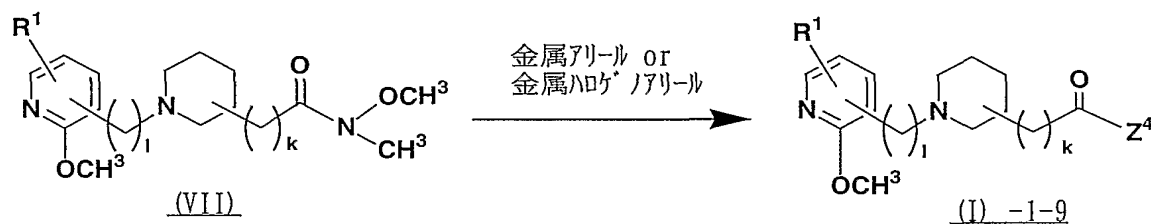
製造方法9



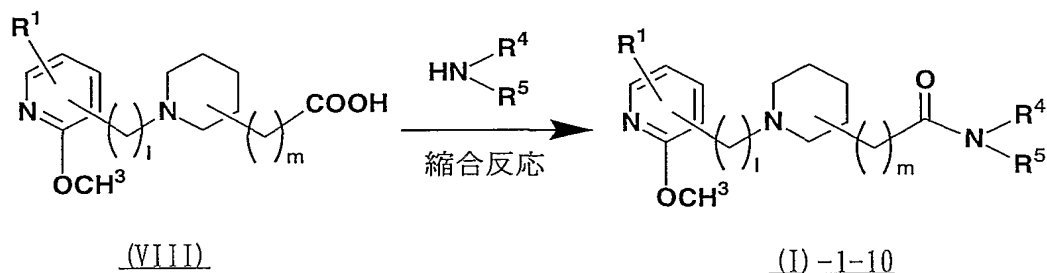
式中、 R^1 、 l 、 g は前記定義に同意義を示し、 j は1ないし3のいずれかの整数を、 Z^4 は置換されていてもよい5ないし14員芳香族基を示す。本発明に係る化合物（I）-1-9は、アルデヒド誘導体（IV）に金属アリールまたは金属ハロゲノアリールを1，2-付加させてアルコール中間体とし、ついで酸化することにより製造することができる。1，2-付加反応で使用する金属アリール、金属ハロゲノアリールは、市販されているものは購入し、市販されていないものについては常法に従って調整し使用することができる。金属アリール、金属ハロゲノアリールの使用量は、原料に対して1ないし5当量である。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類や、その他トルエン、ベンゼン等が好ましい。反応温度は、通常は-78ないし0℃である。酸化反応に使用する酸化剤としては、例えば三酸化硫黄-ピリジン錯体、クロロクロ

ム酸ピリジニウム、二酸化マンガン、ニクロム酸ピリジニウム、オキサリルクロリド、ジメチルスルフォキシドで調整されるスワン酸化剤等が好ましい。酸化反応で使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類や、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、その他アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドン等が好ましい。反応温度は、通常は0℃ないし溶媒の還流温度である。

製造方法 10



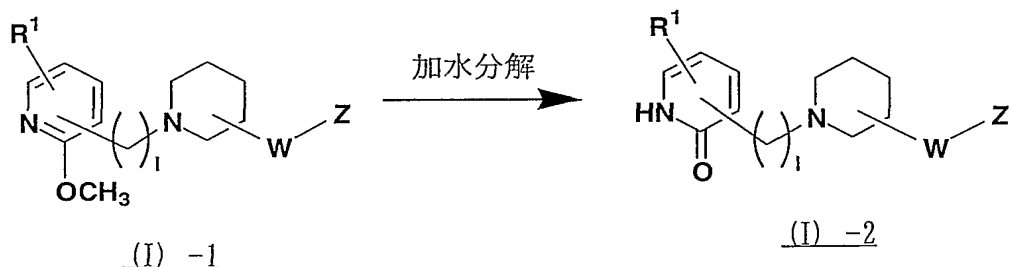
式中、 R^1 、 1 、 Z^4 は前記定義に同意義を示し、 k は0、1または2のいずれかの数値を示す。本発明に係る化合物（I）- 1 - 9は、アミド誘導体（VII）に金属アリールまたは金属ハロゲノアリールを作用させて製造することができる。使用する金属アリール、金属ハロゲノアリールは、市販されているものは購入し、市販されていないものについては常法に従って調整し、使用することができる。金属アリール、金属ハロゲノアリールの使用量は、原料に対して約1ないし2当量である。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類や、トルエン、ベンゼン等が好ましい。反応温度は、通常は-78ないし0℃である。

製造方法 1 1

式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 l は前記定義に同意義を示し、 m は0、1または2のいずれかの数値を示す。本発明に係る化合物 (I) - 1 - 10 は、カルボン酸誘導体 (VIII) と式 $\text{NH}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ で表わされるアミンを、有機溶媒中で縮合反応させることにより製造することができる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール等が好ましい。縮合反応としては通常行う反応を用いることができ、例えば、DCC法、DCC-HOBt法、DCC-HOSu法およびこれらに準拠した改良法 (例えば WSC-HOBt法) 等を用いることができる。縮合剤の使用量は、原料 (VIII) に対して1ないし5当量である。またカルボン酸-ピペリジン誘導体を通常使用する反応性誘導体とした後、アミンと反応させることにより行うこともできる。使用する反応性誘導体としては、例えば塩化チオニル等で処理して得られる酸ハライドや、塩化イソブチルオキシカルボニル (IBCF)、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキシキノリン (EEDQ)、クロロ炭酸エチル等をカルボン酸誘導体 (VIII) に作用させて酸無水物に導いたり、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) を用いてカルボン酸誘導体 (VIII) を酸アジドにしたりしたもの等が好ましく、さらに、*p*-ニトロフェニルエステル (ONp)、*N*-ヒドロキシスクシンイミド (ONSu) 等の活性エステルに

導くこともできる。このような反応性誘導体とアミン $\text{NH}(\text{R}^4)\text{R}^5$ を有機溶媒中反応させれば本発明に係る化合物 (I) - 1 - 10 を得ることができる。

製造方法 1 2



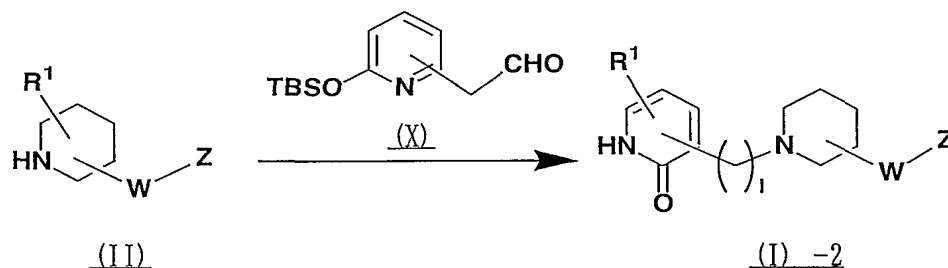
式中、 R^4 、 W 、 Z 、 1 は前記定義に同意義を示す。本発明に係る化合物であるピリドンピペリジン誘導体 (I) - 2 は、ピリジルピペリジン誘導体 (I) - 1 を加水分解することにより製造することができる。本反応は、水中または水とメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合溶媒中で、適当な酸を 2 当量ないし大過剰量作用させて行うことができる。使用する酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、トリフルオロ酢酸等が好ましく、また、塩化チオニルをアルコール溶媒中に加えて反応系中に酸を発生させても良い。反応温度は、通常は室温ないし還流温度である。また、本反応は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル等の有機溶媒中で、ヨウ化トリメチルシラン、あるいは塩化トリメチルシラン-ヨウ化ナトリウムを 2 等量ないし大過剰作用させても行うことができる。反応温度は、通常 -78°C ないし溶媒の還流温度で、好ましくは -20°C ないし室温である。

製造方法 1 3



式中、 R^4 、 W 、 Z 、 l は前記定義に同意義を示し、 L^5 は脱離基（例えばハロゲン原子等）を示す。本発明に係る化合物であるピリドンピペリジン誘導体（I）-2は、2置換ピリジン誘導体（X）を加水分解して製造することもできる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば *tert*-ブタノール等が好ましい。加水分解反応に使用する塩基としては、特に限定されないが例えばカリウム-*tert*-ブトキシド等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度で、好ましくは100ないし140℃である。

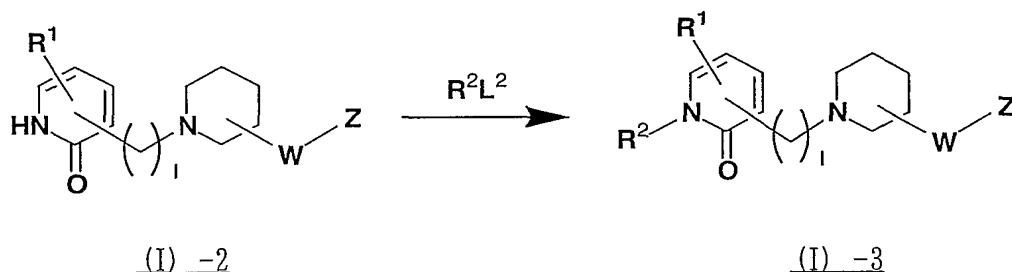
製造方法14



式中、 R^1 、 W 、 Z 、 l は前記定義に同意義を示す。また、式中の TBSO-とは、*tert*-ブチルジメチルシリルエーテルを意味する。本発明に係る化合物（I）-2は、ピペリジン誘導体（II）とピリジン誘導体（X）を有機溶媒中で還元アミノ化により縮合させて製造することができる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が好ましい。使用する還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の金属ヒドライド等が好ましく、また、通常使用される接触還元法を用いることもできる。金属ヒドライドの使用量は、原料に対して1ないし5当量である。本反応においては、*tert*-ブチルジメチルシリル基は、生成物の精製段階で使用されるシリカゲルの酸性により自然に脱保護される。反応温度は、通常は-50℃

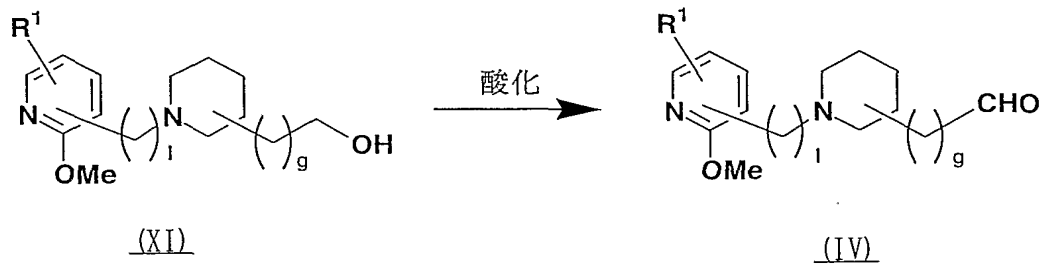
ないし溶媒の還流温度で、好ましくは0ないし25℃前後である。

製造方法15



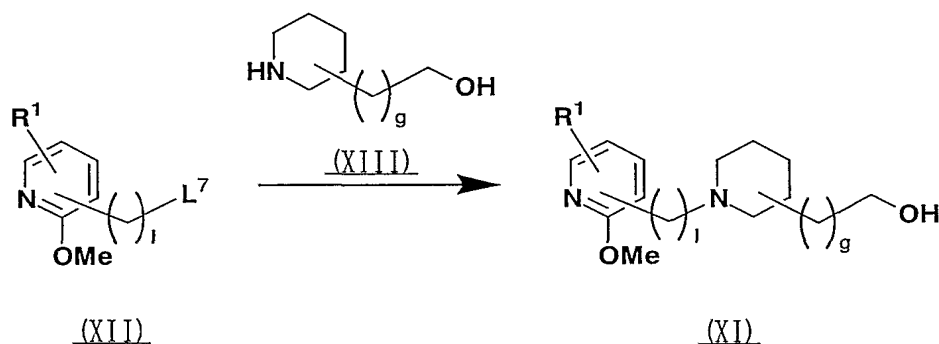
式中、 R^1 、 R^2 、 W 、 Z 、 i は前記定義に同意義を示し、 L^6 は脱離基（例えばハロゲン原子、トシル基、メシル基等）を示す。本発明に係る化合物である N-置換ピリドンピペリジン誘導体 (I)-3 は、ピリドンピペリジン誘導体 (I)-2 に化合物 R^2L^6 を適当な塩基とともに有機溶媒中で作用させることにより製造することができる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドンや、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、その他酢酸エチル、エタノール、メタノール等が好ましい。使用する塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、カリウムメトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。塩基の使用量は、原料に対して1ないし10当量である。化合物 R^2L^6 の使用量は、原料に対して1当量ないし大過剰量である。反応温度は、通常は室温ないし還流温度である。

製造方法16



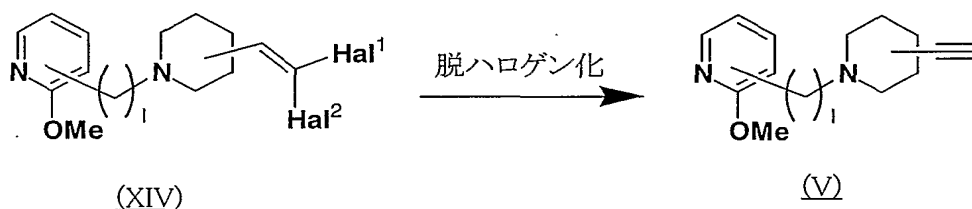
式中、 R^1 、 l 、 g は前記定義に同意義を示す。前記「反応2、4、7」における原料となるピペリジナルデヒド誘導体(IV)は、アルコール誘導体(XI)を酸化して製造することができる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドンや、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン等が好ましい。酸化反応に使用する酸化法としては、例えばクロロクロム酸ピリジニウム、二酸化マンガ、ニクロム酸ピリジニウムを酸化剤として用いる酸化方法や、スワン酸化、ジョーンズ酸化、コーリーキム酸化等の酸化法が好ましい。反応温度は、通常は -50 ないし溶媒の還流温度である。

製造方法17



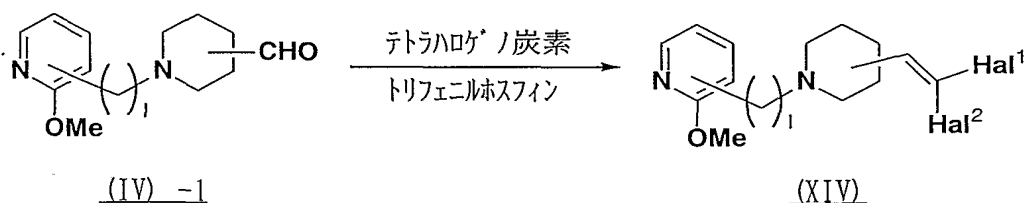
式中、 R^1 、 l 、 g は前記定義に同様の意義を示し、 L^7 は脱離基(例えばハロゲン原子、トシレート等)またはアルデヒド基を示す。前記「反応17」の原料となるピリジルピペリジン誘導体(XI)は、ピペリジン誘導体(XIII)とピリジン誘導体(XII)を還元アミノ化によって縮合させるか、あるいは塩基存在下に縮合させることにより製造することができる。本反応は、前記「反応1」と同様の条件で行うことができる。ピリジン誘導体(XII)は市販品は購入し、市販されていないものについては常法に従って調整し使用することができる。

製造方法 18



式中、 R^1 、 l は前記定義に同様の意義を示し、 Hal^1 および Hal^2 はそれぞれ同一または相異なるハロゲン原子を示す。前記「反応3」の原料としてのアルキニルピペリジン誘導体 (V) は、オレフィン誘導体 (XIV) の脱ハロゲン化反応により製造することができる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、トルエン、等が好ましい。使用する塩基としては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が好ましい。塩基の使用量は、原料に対して1ないし10当量である。反応温度は、通常は -100 ないし $-50^{\circ}C$ である。

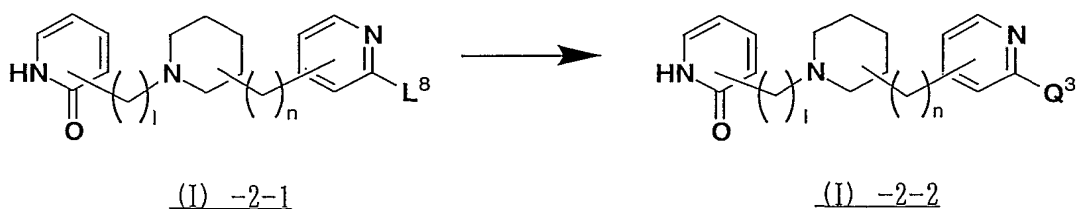
製造方法 19



式中、 R^1 、 l 、 Hal^1 および Hal^2 は前記定義に同様の意義を示す。前記「反応19」の原料であるオレフィン誘導体 (XIV) は、ピペリジンアルデヒド誘導体 (IV) -1 とテトラハロゲノ炭素をトリフェニルホスフィン存在下に作用させて製造することができる。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば1-メチルピロリドンや、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエ

チレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン等が好ましい。添加する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン等が好ましい。塩基の使用量は、原料に対して 2 当量ないし大過剰量使用することができる。反応温度は、通常は -50 ないし 80°C で、好ましくは 0°C 前後である。

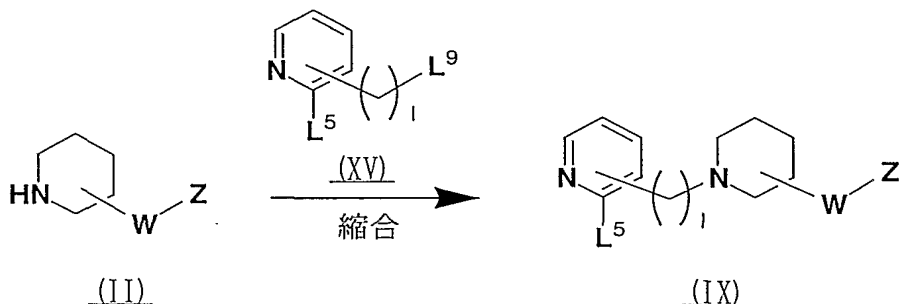
製造方法 20



式中、 R^1 、 l は前記定義に同様の意義を示し、 L^8 は脱離基（例えばハロゲン原子、トシレート、メシレート、トリフレート）を、 Q^3 は置換基（例えば C_{1-6} アルコキシ基、アルキルアミノ基等）を、 n は 1 ないし 3 の整数を示す。前記「反応 13、14、15」のそれぞれにおいて得られるピリドンピペリジン誘導体 (I) -2 において Z が2位に脱離基を有するピリジル基である化合物

(I) -2-1 は、適当な求核試薬と反応させることにより本発明に係る化合物 (I) -2-2 に変換することができる。本反応は前記「反応 9」と同様の条件で行うことができる。

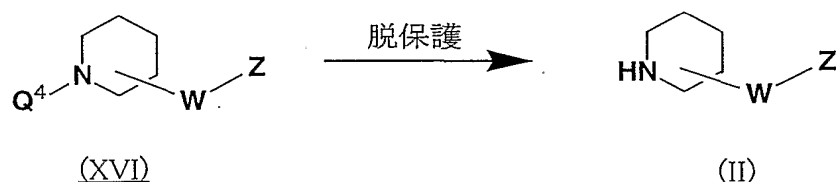
製造方法 21



式中、 R^1 、 l 、 W 、 Z 、 L^5 は前記定義に同様の意義を示し、 L^9 は脱離基（例えばハロゲン原子、トシレート等）またはアルデヒド基を示す。「反応 14」

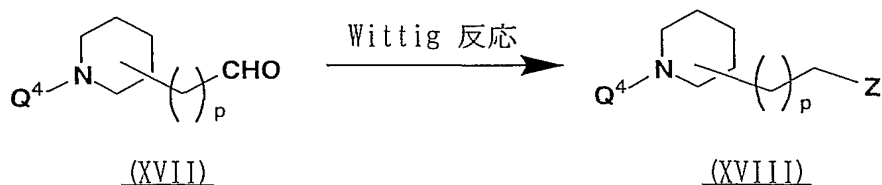
の原料であるピリジルピペリジン誘導体 (IX) は、溶媒中でピペリジン誘導体 (II) とピリジン誘導体 (XV) を還元アミノ化によって縮合させるか、塩基存在下に縮合させることにより製造することができる。本反応は、「反応 1」と同様の条件で行うことができる。使用するピリジン誘導体 (XV) は、市販品であれば購入し、市販されていないものについては公知の原料から常法に従って容易に調整し使用することができる。

製造方法 2 2



式中、W、Z は前記定義に同様の意義を示し、 Q^4 はアミノ基の保護に通常使用される基を示す。ピペリジン誘導体 (II) は、保護基を有するピペリジン誘導体 (XVI) の脱保護により製造することができる。脱保護は、通常使用される脱保護の条件で行うことができる。例えば、 Q^4 がベンジルオキシカルボニル基の場合には、有機溶媒中でパラジウム炭素を触媒とする接触還元法により行うことができるし、 Q^4 が *tert*-ブチルオキシカルボニル基の場合には、有機溶媒中あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中で塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の適当な酸を作用させることにより行うことができる。また、 Q^4 がベンジル基の場合には、適当な有機溶媒中（例えばジクロロエタン等のハロゲン溶媒等）で、1-クロロエチルクロロフォルメート、メタノールを順次作用させて行うこともできる。

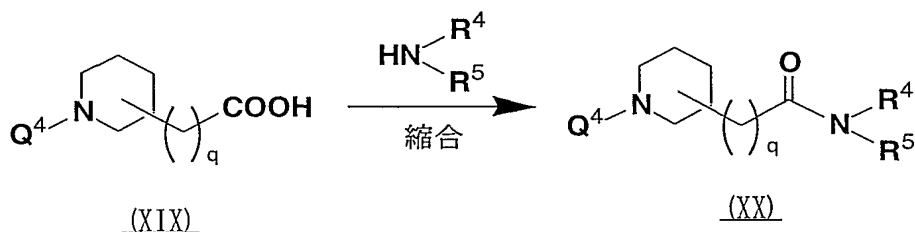
製造方法 2 3



式中、Z、 Q^4 は前記定義に同様の意義を示し、p は 0 または 1 のいずれかの

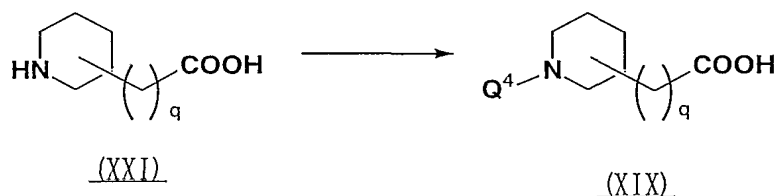
数値を示す。前記「反応 2 3」の原料であるピペリジナルデヒド誘導体 (XVIII) は、ピペリジナルデヒド誘導体 (XVII) に塩基存在下で W i t t i g 試薬を作用させて生成したオレフィン誘導体を接触還元することにより製造することができる。W i t t i g 反応、は前記「反応 2」の条件にしたがって行うことができる。W i t t i g 試薬は、市販品であれば購入できるし、市販されていないものについては常法に従って容易に調整し使用することができる。本反応における接触還元は、前記「反応 4」の条件にしたがって行うことができる。

製造方法 2 4



式中、 R^4 、 R^5 、 Q^4 は前記定義に同様の意義を示し、 q は1ないし2の整数を示す。本発明に係る化合物の製造原料としてのアミド誘導体 (XX) は、カルボン酸誘導体 (XIX) と式 $\text{HN(R}^4\text{R}^5\text{)}$ で表わされるアミンとを有機溶媒中で通常の縮合反応にかけることにより製造することができる。本反応は前記「反応 1 2」と同様の条件で行うことができる。

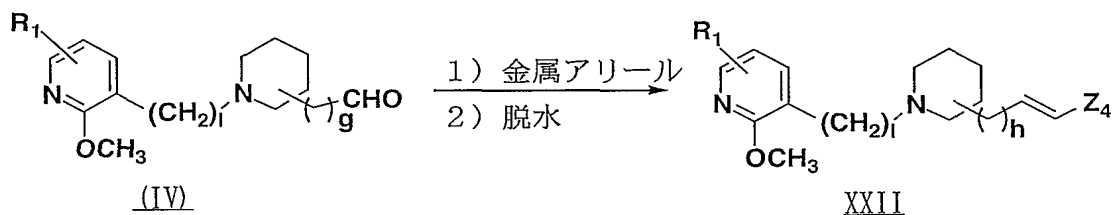
製造方法 2 5



式中、 Q^4 、 q は前記定義に同様の意義を示す。前記「反応 2 5」の原料としてのカルボン酸誘導体 (XIX) は、ピペリジン誘導体である (XXI) の窒素原子を適当な基で保護することにより製造することができる。本反応は、アミノ基の保護に通常用いられる条件で行うことができる。例えば Q^4 が *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 基の場合には、Boc化試薬としてはジ-*tert*-ブチルジカルボネート等が好ましく、その使用量は原料に対して1ないし

5 当量である。B o c 化は、塩基の存在下で水と *t e r t*-ブタノール等の有機溶媒との混合溶媒中で行うことができ、反応温度は、通常は 0 ないし 8 0℃で、好ましくは 0 ないし 2 5℃である。

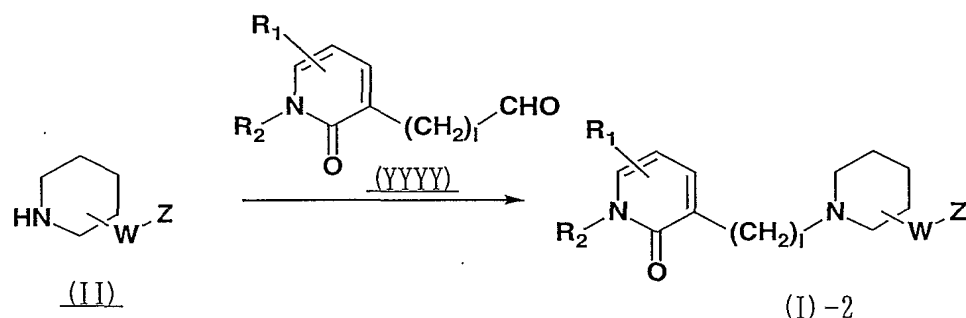
製造方法 2 6



式中、 R^1 、 l 、 g 、 h 、 Z^4 は前記定義に同意義を示し、 Z^4 は置換されていてもよい5ないし14員芳香族基を示す。本発明に係る化合物 (XXII) は、アルデヒド誘導体 (IV) に金属アリールを1, 2-付加させてアルコール中間体とし、ついで脱水することにより製造することができる。1, 2-付加で使用する金属アリールは、市販されているものは購入し、市販されていないものについては常法に従って調整し使用することができる。金属アリールの使用量は、原料に対して1ないし5等量である。使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類や、その他トルエン、ベンゼン等が好ましい。反応温度は、通常-78ないし0℃である。脱水反応に使用する脱水剤としては、例えば *p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、リン酸、ポリリン酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸等の酸や、オキシ塩化リン、塩化チオニル等の酸塩化物が好ましい。脱水剤として酸塩化物を使用する場合、反応系中にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を共存させても良好な結果を得ることができる。反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素や、その他トルエン、ベンゼン等が好ましい。反応温度は、通常-2

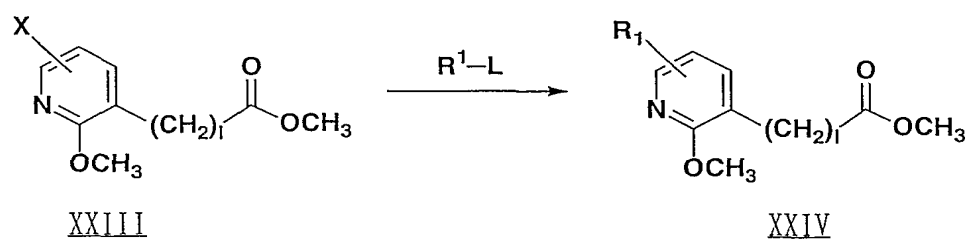
0℃ないし溶媒の還流温度で、好ましくは0ないし120℃である。

製造方法27



式中、 R^1 、 R^2 、W、Zおよびlは前記定義に同意義を示す。本発明に係る化合物(I)-2は、溶媒中でピペリジン誘導体(II)とピリジン誘導体(YYYY)を還元アミノ化によって縮合させて製造することができる。使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭素類、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1-メチルピロリドン、アセトニトリル等が好ましい。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の金属ヒドライドを用いることができ、また、通常使用される接触還元法で行うこともできる。還元剤の使用量は、原料に対して1ないし5等量である。反応温度は、通常-50℃ないし溶媒の還流温度で、好ましくは0ないし25℃前後である。

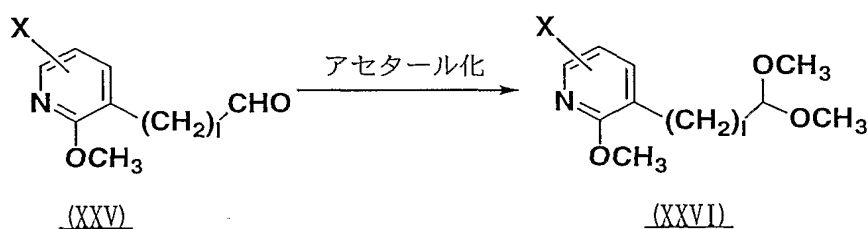
製造方法28



式中、 R^1 およびlは前記定義に同意義を示し、Xは脱離基(例えばハロゲン

原子、トリフラート等)を、 R^1-L はアリール金属化合物あるいはアルキル金属化合物を示す。本反応に用いられるアリール金属化合物あるいはアルキル金属化合物としては、例えばアリールボロン酸、アリールトリブチルスズ、アルキルボロン酸、アルキルトリブチルスズや、その他通常用いられるアルコキシボラン誘導体、アルキルボラン誘導体等があげられる。アリール金属化合物あるいはアルキル金属化合物の使用量は、通常は原料に対して1ないし5等量で、好ましくは2等量前後である。使用する触媒としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約0.05%モルである。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド(DMF)、1-メチルピロリドン等が好ましい。アリール金属化合物あるいはアルキル金属化合物としてアリールボロン酸やアルキルボロン酸を使用する場合には、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム等の塩基、あるいはこれらの水溶液を共存させるのが好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度で、好ましくは80ないし130℃である。

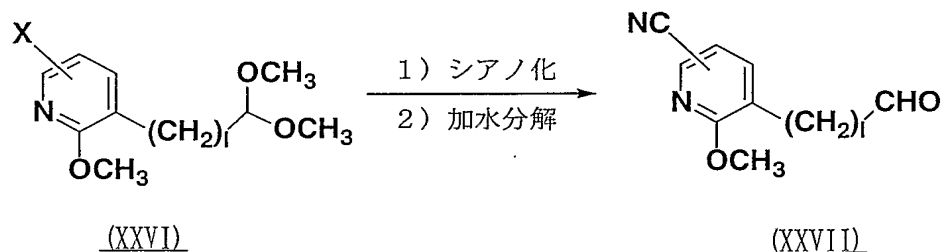
製造方法29



式中、 R^1 および l は前記定義に同意義を示し、 X は脱離基(例えばハロゲン原子、トリフラート等)を示す。化合物(XXVI)は、アルデヒド誘導体(XXV)から通常使用されるアセタール化の条件により製造することができる。例えば、オルトギ酸トリメチルやジメトキシプロパン等を触媒(例えば、*p*-トルエンスルホン酸)あるいはモンモリロナイトK-10存在下、有機溶媒中で反応さ

せることにより得ることができる。

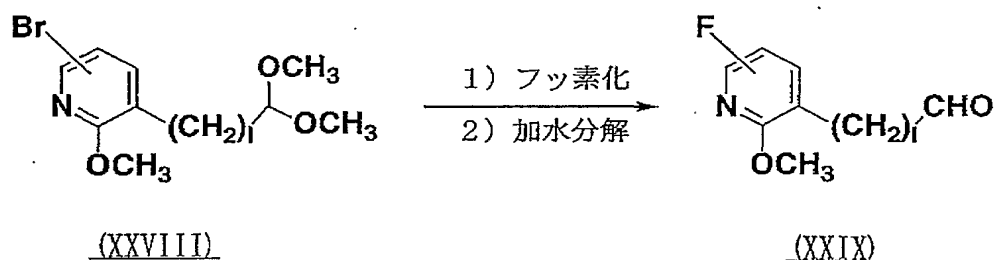
製造方法 3 0



式中、 R^1 および l は前記定義に同意義を示し、 X は脱離基（例えばハロゲン原子、トリフラート等）を示す。化合物 (XXVII) は、アセタール誘導体 (XXVI) にシアン化合物をヨウ化銅 (I) および触媒存在下に反応させ、ついでアセタールを加水分解することにより得られる。用いられるシアン化合物としては、例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化亜鉛等があげられる。シアン化合物の使用量は、通常は原料に対して1ないし5等量で、好ましくは2等量前後である。使用する触媒としては、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (II) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約0.001ないし0.1%モルである。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド (DMF)、1-メチルピロリドン、アセトニトリル、プロピオニトリル等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度で、好ましくは80ないし140℃である。

加水分解反応は、通常使用される加水分解の条件により行うことができる。例えば、有機溶媒中あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中で塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の適当な酸を作用させることにより行うことができる。

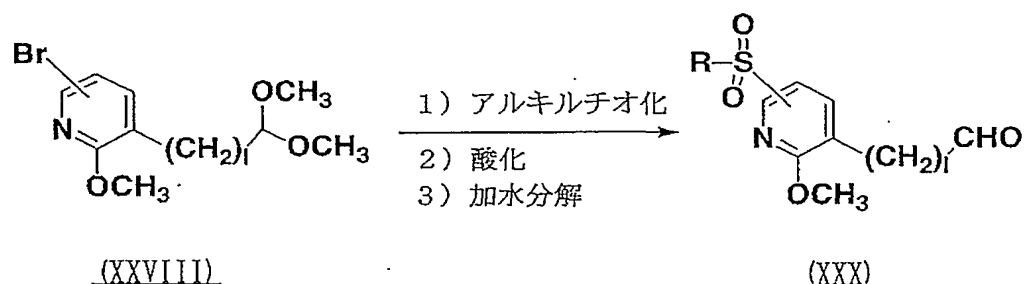
製造方法 3 1



式中、 I は前記定義に同意義を示す。本発明に係る化合物 (XXIX) は、アセタール誘導体 (XXVIII) を有機金属試薬と反応させメタル化した後、フッ素化剤と反応させ、ついでアセタールを加水分解することにより製造することができる。メタル化は、通常使用されるメタル化の条件により行うことができる。メタル化に用いる有機金属試薬としては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等があげられる。フッ素化剤としては、例えば *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド等の *N*-フルオロイミド類、あるいは *N*-フルオロ-4-メチルピリジニウム-2-スルホネート等の *N*-フルオロピリジニウム誘導体があげられる。フッ素化剤の使用量は、原料に対して 1 ないし 2 等量である。使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が好ましい。反応温度は、通常 -78 ないし 0°C で、好ましくは -78 ないし -40°C である。

加水分解反応は、通常使用される加水分解の条件により行うことができる。例えば、有機溶媒中あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中で塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の適当な酸を作用させることにより行うことができる。

製造方法 3 2



式中、1は前記定義に同意義を示し、Rはアラルキル基を示す。本発明に係る化合物(XXX)は、アセタール誘導体(XXVIII)を有機金属試薬と反応させメタル化した後、有機硫黄化合物と反応させ、アラルキルチオ基を酸化し、ついでアセタールを加水分解することにより製造することができる。メタル化は、通常使用されるメタル化の条件により行うことができる。メタル化に用いる有機金属試薬としては、例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等があげられる。アルキルチオ化に用いる有機硫黄化合物としては、例えばジメチルジスルフィド、ジフェニルジスルフィド等のジスルフィド類、フェニルスルフェニルクロリド等のスルフェニルクロリド類等があげられる。有機硫黄化合物の使用量は、原料に対して1ないし2等量である。使用する溶媒としては反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、エーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が好ましい。反応温度は、通常-78ないし0℃で、好ましくは-78ないし-40℃である。

アラルキルチオ基のアラルキルスルフォニル基への酸化反応は、通常使用される酸化の条件により行うことができる。例えば、ジクロロメタン等のハロゲン系炭化水素溶媒中、過酸化水素のような無機過酸化物あるいは*m*-クロロ過安息香酸のような有機過酸化物を作用させることにより行うことができる。本反応においては炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような塩基を共存させることが好ましい。

続く加水分解反応は、通常使用される加水分解の条件により行うことができる。例えば、有機溶媒中あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中で塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の適当な酸を作用させることにより行うことができる。

以上が本発明に係る化合物(I)の製造方法であるが、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合は、前記の化合物(I)が形成していてもよい

塩の状態に常法に従って変換することができる。さらに、本発明に係る化合物がフリー体として製造される場合は、常法に従って塩の状態に変換することができる。また、本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常分離手段（例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー等）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

具体的に、賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものが、それぞれ用いられる。

例えば（１）経口製剤は、本発明にかかる化合物もしくはその塩またはこれらの水和物と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。（２）錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。（３）シロップ剤、注射用製剤、点眼剤等の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、などを加えて、常法により製剤化する。当該剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソル

ベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。（４）また、外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は１日あたり経口投与で約 30 μ g ないし 1000 mg、好ましくは 100 μ g ないし 500 mg、さらに好ましくは 100 μ g ないし 100 mg を、注射投与で約 1 ないし 3000 μ g/kg、好ましくは 3 ないし 1000 μ g/kg を、それぞれ 1 回または数回に分けて投与する。

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れた Na⁺チャネル阻害活性を有し、Na⁺チャネル阻害剤として有用である。従って、本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物ならびにそれらを含有してなる医薬組成物は、Na⁺チャネル阻害作用が治療・予防に有効な疾患に対し、優れた治療・予防効果を発揮することができる。例えば、不整脈（その他、心房細動に基づく症状、例えば動悸、心悸亢進、胸部不快感、心不全、左房内血栓、血栓塞栓、発作による患者のストレスの除去等）、各種神経痛（例えば糖尿病性神経痛、HIV 性神経痛、帯状疱疹後神

経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛、脳卒中後疼痛、等)の
治療・予防剤、鎮痛薬として有用である。

実施例

本発明に係る化合物における最良の実施態様として、以下にその例を示すが、それら参考例、実施例（さらにその薬理学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらを含んでなる医薬）および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

参考例 1

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンメタノール
4-ピペリジンメタノール 10 g、3-(クロロメチル)-2-メトキシピ
リジン 13 g および炭酸カリウム 24 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 80
ml に懸濁し、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出
し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を
減圧下留去し標記化合物 16.1 g を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.38 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.68-1.76
(2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.50 (2H, d, J = 7.5
Hz), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz),
8.05 (1H, dd, J = 5.0, 1.9 Hz).

参考例 2

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサ
アルデヒド

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンメタノール
16.1 g およびトリエチルアミン 38 ml をジメチルスルホキシド 60 ml
に懸濁し、三酸化硫黄-ピリジン錯体 21.7 g およびジメチルスルホキシド 1

0.0 ml の混合溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し標記化合物 10.9 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66-1.76 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2$, 5.0 Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.2$, 2.0 Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.0$, 2.0 Hz), 9.66 (1H, d, $J = 1.1$ Hz).

参考例 3

1-ベンジル-4-(2, 3-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン

4-(1-ベンジル) ピペリジンカルボキサルデヒド 20.3 g および (2, 3-メチレンジオキシベンジル) トリフェニルホスホニウムブロミド 48.0 g およびカリウム *t*-ブトキシド 12.0 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 200 ml に懸濁し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォーム シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4）で精製分離した。得られた生成物および 10% パラジウム-カーボン粉末（含水晶） 2.03 g をエタノール 200 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し標記化合物 20.3 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.36 (3H, m), 1.52-1.59 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.48 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.63-6.69 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 7.24 (1H, m), 7.29-7.33 (4H, m).

参考例 4

4-(2, 3-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン

1-ベンジル-4-(2, 3-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン 20.3 g を 1, 2-ジクロロエタン 100 ml に溶解し、氷冷下 1-クロロエチ

ルクロロホルム 7 ml を加え、30 分間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール 100 ml に溶解し、1 時間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた残渣を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 13.1 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.20 (2H, m), 1.39 (1H, m), 1.52-1.59 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.53-2.62 (4H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 5.93 (2H, s), 6.64-6.70 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz).

参考例 5

3-メチルチオ-2-チオフエンカルボキサアルデヒド

3-ブロモ-2-チオフエンカルボキサアルデヒド 4.44 g およびナトリウムチオメトキシド 1.63 g を *N, N*-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、氷冷下で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 9）で精製分離し標記化合物 3.36 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.59 (3H, s), 7.10 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz), 10.0 (1H, d, $J = 0.9$ Hz).

参考例 6

3-メチルチオ-2-チオフエンメタノール

3-メチルチオ-2-チオフエンカルボキサアルデヒド 3.36 g および水素化ホウ素ナトリウム 802 mg をメタノール 20 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5）で精製分離し標記化合物 3.16 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.05 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.42 (3H, s), 4.87 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 5.3$ Hz).

参考例 7

[(3-メチルチオ-2-チエニル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロリド

3-メチルチオ-2-チオフェンメタノール 6.26 g をジクロロメタン 40 ml に溶解し、氷冷下で塩化チオニル 2.85 ml を滴下し、さらに氷冷下で 30 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物およびトリフェニルホスフィン 15.4 g をトルエン 120 ml に溶解し、20 時間加熱還流した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、風乾し標記化合物 14.3 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (3H, s), 5.85 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 5.3, 2.4$ Hz), 7.63-7.70 (6H, m), 7.72-7.83 (9H, m).

参考例 8

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(3-メチルスルホニル-2-チエニル) エチル] ピペリジン

[(3-メチルチオ-2-チエニル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロリド 14.4 g およびカリウム tert-ブトキシド 3.67 g を N, N -ジメチルホルムアミド 120 ml に溶解し、氷冷下 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 6.97 g および N, N -ジメチルホルムアミド 30 ml の混合溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10）で精製分離した。得られた生成物をクロロホルム 40 ml に溶解し、氷冷下 3-クロロ過安息香酸 3.59 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を

加え、有機層を分取し、有機層を1 N水酸化ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製分離した。得られた生成物および10%パラジウム－カーボン粉末（含水晶）3.0 gをエタノール150 mlに懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で4時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液の溶媒を減圧下留去し、標記化合物11.1 gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.22 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.66-1.77 (3H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.18-3.24 (2H, m), 4.10 (2H, br s), 7.19 (1H, dd, $J = 5.5, 0.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

参考例 9

4－〔2－（3－メチルスルホニル－2－チエニル）エチル〕ピペリジン塩酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル－4－〔2－（3－メチルスルホニル－2－チエニル）エチル〕ピペリジン11.1 gを酢酸エチル100 mlに溶解し、4 N塩酸酢酸エチル溶液100 mlを加え、室温で2時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、風乾し標記化合物7.92 gを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30-1.42 (2H, m), 1.48-1.65 (3H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

参考例 10

1－〔（2－メトキシ－3－ピリジル）メチル〕－4－（2，2－ジブromoビニル）ピペリジン

1－〔（2－メトキシ－3－ピリジル）メチル〕－4－ピペリジンアセトアルデヒド3.0 g、トリエチルアミン5.4 ml、トリフェニルホスフィン20.1 g四臭化炭素12.9 gを0℃でジクロロメタン77 mlに溶解し、1時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグ

ネウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1）で精製分離し、標記化合物 2.9 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44-1.60 (2H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.27 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz).

参考例 1 1

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - (1 - エチニル) ピペリジン

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - (2, 2 - ジブロモビニル) ピペリジン 2.9 g をテトラヒドロフラン 25 ml に溶解し、 -78°C で 1.50 M の *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 12.3 ml を滴下した。滴下終了後、さらに -78°C で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物を黄色油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66-1.77 (2H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.07 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.17-2.29 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.71-2.80 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz).

参考例 1 2

1 - [(エトキシメトキシ) メチル] - 3, 4 - メチレンジオキシベンゼン

ピペロニルアルコール 4.56 g および 60% 水素化ナトリウム 1.20 g を *N, N*-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、氷冷下で 30 分間攪拌した後、クロロメチルエチルエーテル 2.28 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２０）で精製分離し、標記化合物 4.98 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.64 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.50 (2H, s), 4.73 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 1.6 Hz).

参考例 13

1-[(エトキシメトキシ)メチル]-2-(メチルチオ)-3,4-メチレンジオキシベンゼン

1-[(エトキシメトキシ)メチル]-3,4-メチレンジオキシベンゼン 1.05 g をジエチルエーテル 10 ml に溶解し、0℃で 2.52 M の *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 2 ml を加え 2 時間攪拌した後、メチルジスルフィド 471 mg を -70℃以下で滴下した。滴下終了後、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２０）で精製分離し、標記化合物 561 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.44 (3H, s), 3.66 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.68 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz).

参考例 14

1-[(エトキシメトキシ)メチル]-2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオキシベンゼン

1-[(エトキシメトキシ)メチル]-2-(メチルチオ)-3,4-メチレンジオキシベンゼン 1.73 g をクロロホルム 70 ml に溶解し、氷冷下で 3-クロロ過安息香酸 3.33 g を加え、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：３）で精製分離し、標記化合物 1.87 g を無色油状物とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.64 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.77 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.15 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例 15

[2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオキシフェニル]メタノール

1-[(エトキシメトキシ)メチル]-2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオキシベンゼン 571 mg をジクロロメタン 2 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製分離し、標記化合物 308 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.28 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.18 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

参考例 16

1-(ブロモメチル)-2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオキシベンゼン

[2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオキシフェニル]メタノール 907 mg、四臭化炭素 1.31 g およびトリフェニルホスフィン 1.03 g をジクロロメタン 5 ml に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で精製分離し、標記化合物 1.10 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.19 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例 17

[2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオキシベンジル]トリフェニルホスホニウムブロミド

1-(ブロモメチル)-2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオ

キシベンゼン 1.10 g およびトリフェニルホスフィン 1.48 g をトルエン 20 ml に溶解し、12 時間加熱還流した。析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄後、風乾し標記化合物 1.90 g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (3H, s), 5.90 (2H, d, J = 14.5 Hz), 6.15 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.1, 3.3 Hz), 7.62-7.70 (12H, m), 7.75-7.83 (3H, m).

参考例 18

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-[2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-3-ピリジル]エチル]ピペリジン

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)エチル]ピペリジン 110 mg、*N*-フェニル(トリフルオロメチル)スルホンイミド 382 mg、トリエチルアミン 311 mg およびジメチルアミノピリジン 13 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9)で精製分離し標記化合物 151 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.40 (3H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 4.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz).

参考例 19

1-[(6-ブロモ-2-ピリジル)メチル]-4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

参考例 4 で得た 4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン 457 mg および 6-ブロモ-2-ピリジンカルボキサアルデヒド 409 mg より後記実施例 40 と同様にして標記化合物 636 mg を淡黄色油状物として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.38 (3H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 3.62 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz).

参考例 20

1-[(2-クロロ-3-ピリジル)メチル]-4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

参考例 4 で得た 4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン 505 mg および 2-クロロ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド 464 mg より後記実施例 39 と同様にして標記化合物 673 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.38 (3H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.59 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

参考例 21

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンエタノール

4-ピペリジンエタノール 8.2 g、3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン 10.0 g および炭酸カリウム 17.5 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 65 ml に懸濁し、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し標記化合物を黄色油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.72 (7H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.70 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz).

参考例 22

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンアセトアルデヒド

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンエタノール 17.4 g より参考例 6 と同様にして標記化合物 12.0 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.43 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.91 (1H, s), 2.02-2.17 (2H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 9.78 (1H, t, $J = 2.0$ Hz).

参考例 23

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリドン

4-ピペリドン塩酸塩 4.0 g、3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン 4.1 g および炭酸カリウム 12.6 g を N, N -ジメチルホルムアミド 26 ml に懸濁し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 5.5 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45-2.52 (4H, m), 2.77-2.85 (4H, m), 3.64 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz).

参考例 24

エチル 2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジニリデン]アセタート

60%水素化ナトリウム（油懸濁）0.40 g およびテトラヒドロフラン 18 ml の懸濁液に、氷冷下トリエチルホスホノアセタート 2.2 ml およびテトラヒドロフラン 18 ml の混合溶液を滴下し、5 分間攪拌した後、1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリドン 2.0 g およびテトラヒドロフラン 9 ml の混合溶液を滴下した。滴下終了後、さらに氷冷下 30 分間攪

拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）で精製分離し、標記化合物 2.6 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.32-2.38 (2H, m), 2.54-2.62 (4H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.64 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 7.2, 4.9$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 4.9, 2.1$ Hz).

参考例 2 5

エチル 2- [1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -4-ピペリジル] アセタート

エチル 2- [1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] ヘキサヒドロ-4-ピリジニリデン] アセタート 2.6 g および 10% パラジウム-カーボン粉末（含水晶） 380 mg を酢酸エチル 20 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧・常温下で 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し標記化合物を黄色油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.28-1.41 (2H, m), 1.65-1.86 (3H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.23 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.84-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

参考例 2 6

N- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [2- [2- (メチルスルホニル) フェニル] -2-オキソエチル] ピペリジン

2-ブロモチオアニソール 2.2 g、1.53 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 6.9 ml および N- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ピペリジンアセトアルデヒド 2.0 g より後記実施例 7 1 と同様にして N- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [2-ヒドロキシ-2- [2- (メチルチオ) フェニル] エチルエチル] ピペリジン 2.0 g を得たのち、参考例 1 2 と同様にして N

— (tert-ブトキシカルボニル) — 4 — [2 — [2 — (メチルチオ) フェニル] エチル — 2 — オキソエチル] ピペリジン 2.0 g を淡黄色油状物として得た。得られた生成物と 3-クロロ過安息香酸 2.7 g をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液および水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製分離し、標記化合物 1.8 g を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14-1.29 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.73-2.86 (2H, m), 2.87 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.25 (3H, s), 3.96-4.24 (2H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 7.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz).

参考例 27

メチル 3 — [1 — [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] — 4-ピペリジン] プロパノエート

参考例 2 で得た 1 — [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] — 4-ピペリジンカルボキサルデヒド 2.0 g およびトリメチルホスホノアセタート 1.6 ml および 60% 水素化ナトリウムをテトラヒドロフラン 30 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物および 10% パラジウム-カーボン粉末（含水品）400 mg をエタノール 100 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し、標記化合物 2.20 g を淡褐色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.35 (3H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz).

参考例 28

3- [1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -4-ピペリジル] プロパノール

メチル 3- [1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -4-ピペリジン] プロパノエート 2.20 g を水素化アルミニウムリチウムを用いた常法により還元し、得られた生成物を参考例 43 と同様にして標記化合物 1.29 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.34 (3H, m), 1.56-1.70 (4H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.45 (2H, td, $J = 7.6, 7.6, 1.8$ Hz), 2.85-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz), 9.77 (1H, t, $J = 1.8$ Hz).

参考例 29

2- [1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -2-ピペリジル] -1-エタノール

2-メトキシニコチンアルデヒド 15.6 g、2-ピペリジンエタノール 14 g、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 30 g、酢酸 6.6 ml、テトラヒドロフラン 200 ml を室温で 1 時間攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル-メタノール = 2 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.84 (8H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 2.05-2.34 (1H, m), 2.76-2.85 (1H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.59 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.65-3.73 (1H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.02 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 7.58 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)

参考例 30

2- [1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -2-ピペリジル] アセトアルデヒド

2- [1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -2-ピペリジル] -1-エタノール 3 g、トリエチルアミン 7.3 ml、をジメチルスルフォキシド (DMSO) 15 ml に溶かした溶液にピリジン サルファートリオキシド コンプレックス 4.2 g を DMSO に溶かした溶液を、内温が 20℃ 以下で滴下した。滴下終了後は室温で 1 時間攪拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール) で精製し赤褐色油状物 2.5 g を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.36-1.83 (6H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.70-2.79 (1H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.37 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.76 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.8 Hz), 9.83 (1H, s)

参考例 3 1

1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -2-ピペリジンカルボキサルデヒド

2-ピペリジンエタノールの代わりに 2-ピペリジンメタノールを用いて、参考例 30 の方法に準じて 1- [(2-メトキシ-3-ピペリジル) メチル] -2-ピペリジンカルボキサルデヒドを製造した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29-1.38 (1H, m), 1.46-1.80 (5H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.50 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.94 (3H, s), 6.88 (1H, dd, J = 6.8, 6.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 9.60 (1H, s)

参考例 3 2

エチル 2- (2-ピペリジル) アセテート 酢酸塩

エチル 2- (2-ピペリジル) アセテート 50 ml、酢酸 18.7 ml、Pd-C (含水晶) 5 g、エタノール 200 ml をオートクレーブに入れ、水素圧 56 kg/cm²、70℃ で 9 時間攪拌した。Pd-C を濾去しエタノールを減圧留去して白色結晶 72.3 g を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-1.86 (6H, m),

1.96 (3H, s), 2.54 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 7.2 Hz), 2.70-2.89 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.39 (2H, s)

参考例 3 3

エチル 2-〔1-〔(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル〕-2-ピペリジル〕アセテート

エチル 2-(2-ピペリジル)アセテート 酢酸塩 25 g、2-メトキシニコチンアルデヒド 15.6 g、ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド 30 g、酢酸 6.6 ml、THF 200 ml を室温で一晩攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=2:1）で精製し無色油状物 2.8 g を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-1.80 (6H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 7.2 Hz), 2.62-2.73 (2H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.41 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.70 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.95 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 4.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 2.0 Hz)

参考例 3 4

2-〔1-〔(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル〕-2-ピペリジル〕アセチック アシッド

エチル 2-〔1-〔(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル〕-2-ピペリジル〕アセテート 2.8 g、2N水酸化ナトリウム水溶液 20 ml、メタノール 20 ml を 70℃ で 1.5 時間攪拌した。5N塩酸水溶液 8 ml を加え、溶媒を減圧留去した。残渣にエタノールを加え塩化ナトリウムを濾去した。エタノールを減圧留去し無色油状物 2.9 g を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.35-1.80 (6H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.49 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.77 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.90 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 4.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 4.8 Hz, 2.0 Hz)

参考例 3 5

2-[(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロ-2-ピリジニル]アセチックアシッド

2-[(2R)ヘキサヒドロ-2-ピリジニル]アセチックアシッド29.3g、水酸化ナトリウム8g、ジ-tert-ブチルジカルボネート44.7g、水240ml、tert-ブタノール180mlを室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層を硫酸水素カリウム水溶液でpH1.5とした後酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後酢酸エチルを減圧留去して18.6gの目的物を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.35-1.75 (15H, m), 2.52-2.66 (2H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m)

参考例 3 6

tert-ブチル (2R)-2-[2-(ジ2-プロピニルアミノ)-2-オキソエチル]ヘキサヒドロ-1-ピリジンカルボキシレート

2-[(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロ-2-ピリジニル]アセチックアシッド7.4g、ジプロパギルアミン2.7g、WSC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロリド)7.2g、HOBt (1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール)2.0g、DMF50mlを室温下で2時間攪拌した。飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾去し溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=4:1ついで2:1)にて精製した。目的物を黄色の油状物として7.7g得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.36-1.75 (15H, m), 2.22 (1H, s), 2.30 (1H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.73-2.85 (2H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 4.30-4.45 (2H, m), 4.58-4.65 (1H, m)

参考例 3 7

N1, N1-ジ(2-プロピニル)-2-[(2R)ヘキサヒドロ-2-ピリ

ジニル] アセトアミド

tert-ブチル (2R) - 2 - [2 - (ジ2-プロピニルアミノ) - 2 - オキソエチル] ヘキサヒドロ-1-ピリジンカルボキシレート 7.7 g、5 N 塩酸水溶液 100 ml、メチルアルコール 50 ml を室温下で1時間攪拌した。5 N 水酸化ナトリウム水溶液 110 ml を加えた後酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを留去後有機溶媒を減圧留去し目的物を油状物として4.4 g 得た。

$[\alpha]_D = -23.4^\circ$ (C=0.74, MeOH, 28°C)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15-1.50 (3H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 2.21 (1H, s), 2.28 (1H, s), 2.40-2.48 (2H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 2.93-3.03 (2H, m), 4.10-4.39 (4H, m)

参考例 38

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 2-ピペリジンカルボアルデヒド

2-メトキシニコチンアルデヒド 8.7 g、2-ピペリジンメタノール 5.8 g、酢酸 3 ml、THF 100 ml の反応溶液に、室温下でナトリウム トリアセトキシボロハイドライド 17 g、を加え 一晚攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=1:1 ついで酢酸エチル ついで酢酸エチル:メタノール=4:1) で精製し油状物 5.4 g を得た。こうして得られた油状物 5.4 g、トリエチルアミン 14 ml、DMSO 20 ml の溶液に攪拌下、内温が20°C以下でピリジン サルファートリオキシド コンプレックス 8.0 g をDMSOに溶かした溶液を滴下した。室温で3時間攪拌した後、冷重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残査をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=4:1 ついで3:2 ついで2:1) で精製し黄色油状物 2.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.80 (6H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.50 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.94 (3H, s),

6.85 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 7.65 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 9.60 (1H, s)

参考例 39

エチル (E) - 3 - [1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 2-ピペリジル] - 2-プロペノエート

トリエチルホスホノアセタート 4.2 ml を THF 40 ml に溶かした溶液に、室温攪拌下で *tert*-ブトキシカリウム 2.4 g を加えた。10 分後に 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 2-ピペリジンカルボアルデヒド 5 g を THF に溶かした溶液を室温攪拌下に加えた。1 時間そのまま攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残査をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1 ついで 2 : 1）で精製し油状物 3.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.28-1.80 (6H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.82-2.97 (2H, m), 3.19 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 16.0$ Hz, 7.0 Hz), 7.67 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)

参考例 40

エチル 3 - [1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 2-ピペリジル] プロパノエート

エチル (E) - 3 - [1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 2-ピペリジル] - 2-プロペノエート 3.4 g をエタノールに溶かし、Pd-C（含水晶）1 g を加え常圧下で一晩接触還元した。触媒を濾去し溶媒を減圧留去し、残査をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル = 3 : 1）で精製し無色油状物 1.58 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.03(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30-1.73 (6H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.23-2.45 (3H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.26 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.10 (2H, q, J

= 7.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 6.8 Hz)

参考例 4 1

(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル シアニド

(2-メトキシ-3-ピリジル) メチルクロリド 4 g、青酸ナトリウム 2.5 g、DMF 10 ml を 100 °C で 10 分間加熱撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を留去し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 3 : 1) で精製し無色油状物 2.5 g を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.65 (2H, s), 3.99 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J = 6.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 6.8 Hz)

参考例 4 2

2- (2-メトキシ-3-ピリジル) アセチックアシッド

(2-メトキシ-3-ピリジル) メチルシアニド 2.2 g、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 35 ml、メタノール 35 ml を 100 °C で 1.5 時間加熱撹拌した。室温に戻し、5 N 塩酸水溶液 35 ml を加え溶媒を減圧留去した。残渣にエタノールを加え、固形物を濾去した。エタノールを減圧留去し、残渣に再度エタノールを加え固形物を濾去した。エタノールを減圧留去し白色結晶を 2.4 g 得た。

¹H-NMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ : 3.53 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 6.8 Hz)

参考例 4 3

2- (2-メトキシ-3-ピリジル) エタノール

2- (2-メトキシ-3-ピリジル) アセチックアシッド 2.4 g、リチウムアルミニウムハイドライド 550 mg、THF 20 ml を室温で 0.5 時間撹拌した。水 0.27 ml、3.8 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.9 ml、水 0.78 ml を順次加え、析出した固形物を濾去した。濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1 ついで 1 : 1) で精

製し黄色油状物 1.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.83 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.84 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.97 (3H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 7.42 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)

参考例 4 4

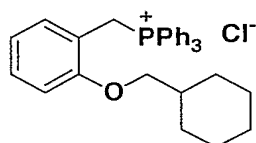
2 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) アセトアルデヒド

2 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) エタノール 1.2 g、トリエチルアミン 4.8 ml を DMSO に溶かした溶液に 20℃ 以下でピリジンサルファートリオキシド コンプレックス 2.7 g を DMSO に溶かした溶液を滴下した。0.5 時間攪拌後、冷重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1）で精製し黄色油状物 200 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.60 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 7.40 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)

参考例 4 5

[[2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] メチル] トリフェニルホスホニウム クロリド

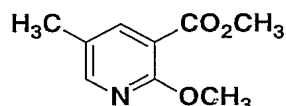


2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジルアルコール 3.06 g をトルエン 30 ml に溶解し、塩化チオニル 1.52 ml、*N,N*-ジメチルホルムアミド 5 滴を加え、氷冷下 70 分攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。アルミナで濾過し溶媒を減圧下留去し、微黄色油状物を得た。当該油状物をアセトニトリル 3 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 3.65 g を加え 110℃ で 1 時間 45 分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え濾取し、標記化合物 6.51 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.75-0.89 (2H, m), 1.06-1.38 (4H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.64-1.84 (3H, m), 3.21 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.34 (2H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.80 (1H, dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 7.22 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.58-7.68 (12H, m), 7.73-7.81 (3H, m)

参考例 4 6

メチル 5-メチルー2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシレート

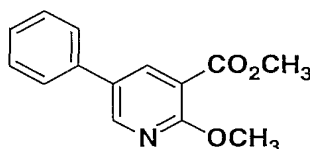


メチル 5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシレート 1.2 g を N, N -ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、メチルボロン酸 440 mg、無水炭酸セシウム 4.79 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 564 mg を加え、窒素雰囲気下 120℃ で 2 時間撹拌した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、標記化合物 461 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.29 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

参考例 4 7

メチル 5-フェニルー2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシレート

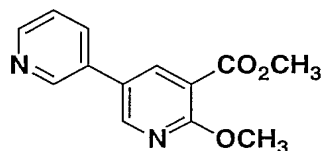


参考例 4 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.94 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.38 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 8.39 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

参考例 4 8

メチル 5-(3-ピリジニル)-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシレート

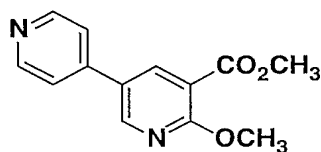


参考例 46 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.95 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.0$, 4.8, 1.2 Hz), 7.86 (1H, ddd, $J = 8.0$, 2.4, 1.6 Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.64 (1H, dd, $J = 4.8$, 1.6 Hz), 8.83 (1H, dd, $J = 2.4$, 1.2 Hz)

参考例 49

メチル 5-(4-ピリジニル)-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシレート

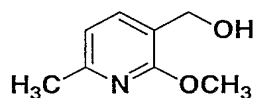


参考例 46 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.95 (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.47-7.53 (2H, m), 8.44 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.67-8.73 (2H, m)

参考例 50

6-メチル-2-メトキシ-3-ピリジンメタノール



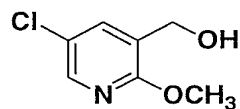
水素化リチウムアルミニウム 0.9 g をテトラヒドロフラン 60 ml に懸濁し、氷冷撹拌下、メチル 6-メチル-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシレート 4.41 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かした溶液を滴下した。30 分撹拌後、水 0.9 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 0.9 ml、水 2.7 ml を順次加え、セライトおよび無水硫酸マグネシウムを加え室温で撹拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 3.78 g を白色固体として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.26 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)

参考例 5 1

5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジンメタノール

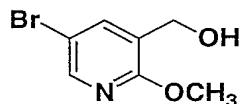


参考例 5 0 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.97 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.59-7.65 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

参考例 5 2

5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジンメタノール

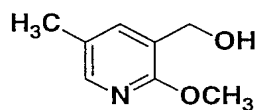


参考例 5 0 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.96 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

参考例 5 3

5-メチル-2-メトキシ-3-ピリジンメタノール

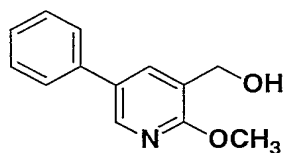


参考例 5 0 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.25 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

参考例 5 4

5-フェニル-2-メトキシ-3-ピリジンメタノール

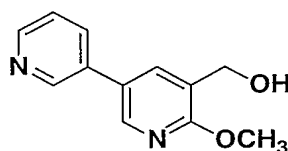


参考例 50 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.04 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.36 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

参考例 55

5 - (3-ピリジニル) - 2-メトキシ-3-ピリジンメタノール

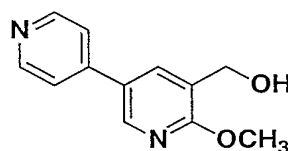


参考例 50 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.05 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.39 (1H, ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.4$ Hz), 7.85-7.88 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.61 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 2.4, 0.4$ Hz)

参考例 56

5 - (4-ピリジニル) - 2-メトキシ-3-ピリジンメタノール

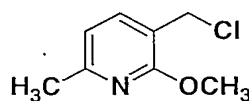


参考例 50 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.38 (1H, s), 4.06 (3H, s), 4.75 (2H, s), 7.47-7.50 (2H, m), 7.91 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.64-8.68 (2H, m)

参考例 57

6-メチル-2-メトキシ-3-(クロロメチル)ピリジン

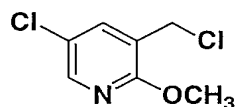


6-メチル-2-メトキシ-3-ピリジンメタノール 3.78 g を四塩化炭素 60 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 6.48 g を加え 6 時間 30 分加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に *n*-ヘキサンを加え不溶物を濾別した。濾液を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 1) で精製し、標記化合物 2.29 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.45 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)

参考例 58

5-クロロ-2-メトキシ-3-(クロロメチル)ピリジン

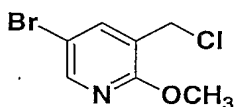


参考例 57 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.63-7.68 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

参考例 59

5-ブロモ-2-メトキシ-3-(クロロメチル)ピリジン

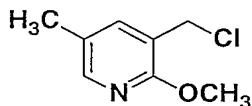


参考例 57 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

参考例 60

5-メチル-2-メトキシ-3-(クロロメチル)ピリジン



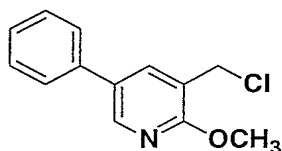
参考例 57 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.26 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.48 (1H,

d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.0Hz)

参考例 6 1

5-フェニル-2-メトキシ-3-(クロロメチル)ピリジン

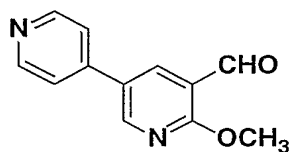


参考例 5 7 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.05 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz)

参考例 6 2

5-(4-ピリジニル)-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド

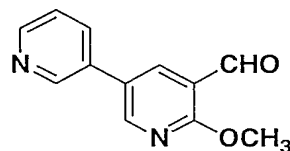


5-(4-ピリジニル)-2-メトキシ-3-ピリジンメタノール 3.21 mg をクロロホルム 10 ml に溶解し、二酸化マンガン 1.6 g を加え室温で 14 時間攪拌した。セライトで濾過後、濾液を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、標記化合物 3.29 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.17 (3H, s), 7.48-7.56 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.66-8.76 (3H, m), 10.45 (1H, s)

参考例 6 3

5-(3-ピリジニル)-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド

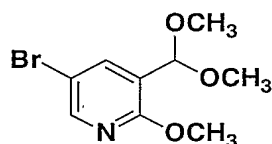


参考例 6 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.15 (3H, s), 7.41 (1H, ddd, $J = 0.8, 4.8, 8.0$ Hz), 7.87 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.4, 1.6$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.84 (1H, dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz), 10.44 (1H, s)

参考例 6 4

5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド ジメチルアセタール

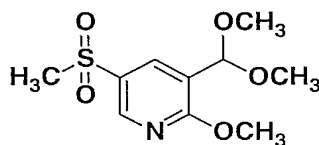


5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド 2.58 g をジクロロメタン 30 ml に溶解し、オルトギ酸トリメチル 9 ml とモンモリロナイト K-10 (3 g) の混合物を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加えアルミナで濾過した。濾液を減圧下留去し、標記化合物 3.09 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.36 (6H, s), 3.96 (3H, s), 5.51 (1H, s), 7.90 (1H, dd, $J = 2.4, 0.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

参考例 6 5

5-(メチルスルフォニル)-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド ジメチルアセタール



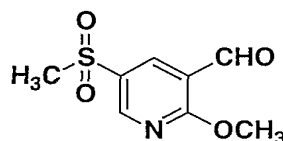
テトラヒドロフラン 20 ml を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.6 M、ヘキサン溶液) 4.17 ml を加え攪拌した。5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド ジメチルアセタール 1.59 g をテトラヒドロフラン 5 ml に溶かした溶液を滴下した。30 分後、ジメチルジスルフィド 0.66 ml を滴下し、更に 1 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加え酢酸

エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、淡黄色油状物を得た。当該油状物をジクロロメタン30mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム5.12g、*m*-クロロ過安息香酸2.32gを加え、氷冷下30分撈拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、1N-水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、標記化合物0.81gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.08 (3H, s), 3.38 (6H, s), 4.08 (3H, s), 5.51 (1H, s), 8.29 (1H, dd, $J = 2.8, 0.8$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

参考例 6 6

5-(メチルスルフォニル)-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド

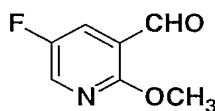


5-(メチルスルフォニル)-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド ジメチルアセタール0.81gをアセトン8mlに溶解し、5N-塩酸2mlを加え、室温で30分撈拌した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣に*n*-ヘキサンを加え濾取し、標記化合物0.62gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.11 (3H, s), 4.12 (3H, s), 8.58 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 10.38 (1H, s)

参考例 6 7

5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド

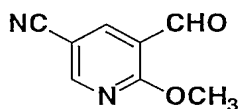


テトラヒドロフラン 20 ml を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (2.6 M、ヘキサン溶液) 2.41 ml を加え攪拌した。5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド ジメチルアセタール 1.50 g をテトラヒドロフラン 5 ml に溶かした溶液を滴下した。25 分後、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド 2.16 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かした溶液を 20 分かけて滴下し、更に 55 分攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液、2 N-塩酸 20 ml を加え、室温で攪拌した。40 分後、反応液に希アンモニア水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物を得た。当該油状物をアセトン 16 ml に溶解し、5 N-塩酸 4 ml を加え、室温で 30 分放置した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1) で精製し、標記化合物 234 mg を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.07 (3H, s), 7.84 (1H, dd, $J = 3.2, 7.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 10.33 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

参考例 68

5-シアノ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド



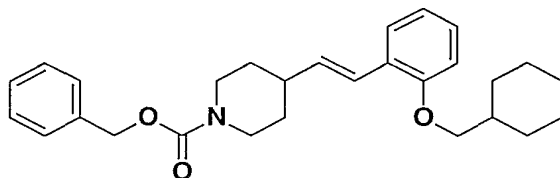
5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド ジメチルアセタール 2.00 g をプロピオニトリル 25 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 449 mg、ヨウ化銅 (I) 152 mg、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 462 mg を加え、窒素雰囲気下 100°C で 45 分攪拌した。反応液に希アンモニア水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。当該油状物をアセトン 16 ml に溶解し、5 N-塩酸 4 ml を加え、室

温で30分放置した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物843mgを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.17 (3H, s), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.33 (1H, s)

参考例 69

1-（ベンジルオキシカルボニル）-4-〔（E）-2-〔2-（シクロヘキシルメチルオキシ）フェニル〕-1-エテニル〕ピペリジン



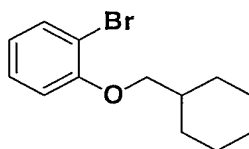
〔〔2-（シクロヘキシルメチルオキシ）フェニル〕メチル〕トリフェニルホスホニウムクロリド1.75gをジメチルスルホキシド10mlに溶解し、60%水素化ナトリウム144mgを加え70℃で攪拌した。室温まで放冷し、1-（ベンジルオキシカルボニル）-4-ピペリジンカルボキサルデヒド800mgをテトラヒドロフラン3mlに溶かした溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、標記化合物554mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98-1.50 (7H, m), 1.63-1.92 (8H, m), 2.34 (3/4H, m), 2.66 (1/4H, m), 2.73-2.97 (2H, m), 3.66 (1/2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.68 (3/2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.20 (2H, m), 5.13 (1/2H, s), 5.14 (3/2H, s), 5.46 (1/4H, dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz), 6.15 (3/4H, dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz), 6.50 (1/4H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.72

(3/4H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.81-6.94 (2H, m), 7.14-7.41 (7H, m)

参考例 7 0

(2-シクロヘキシルメチルオキシ) ブロモベンゼン

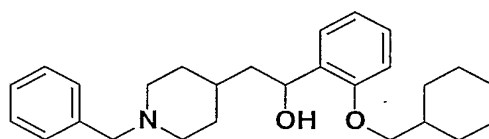


2-ブロモフェノール 5.00 ml を *N,N*-ジメチルホルムアミド 90 ml に溶解し、(ブロモメチル) シクロヘキサン 7.21 ml、炭酸カリウム 7.15 g を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液に水を加え *n*-ヘキサンで抽出し、有機層を水、5*N*-水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。アルミナで濾過し溶媒を減圧下留去し、標記化合物 10.47 g を微黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.38 (5H, m), 1.67-1.95 (6H, m), 3.81 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.80 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 2.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.6, 2.0$ Hz)

参考例 7 1

1-ベンジル-4-[2-ヒドロキシ-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン



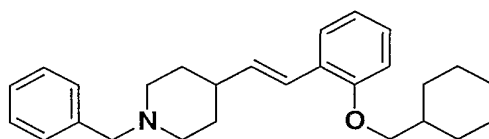
テトラヒドロフラン 10 ml を -78℃に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.6 M、ヘキサン溶液) 5.11 ml を加え攪拌した。(2-シクロヘキシルメチルオキシ) ブロモベンゼン 2.000 g をテトラヒドロフラン 5 ml に溶かした溶液を滴下した。1時間後、1-ベンジル-4-ピペリジンアセトアルデヒド 1.93 g をテトラヒドロフラン 5 ml に溶かした溶液を滴下し、更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を

NH-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、標記化合物 2.986 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.03-1.44 (7H, m), 1.47-1.90 (11H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.76 (1H, dd, J = 8.8, 6.0 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 8.8, 5.6 Hz), 4.99 (1H, dd, J = 9.2, 7.6, Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 6.93 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.18-7.34 (7H, m)

参考例 7 2

1-ベンジル-4-[(*E*)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン

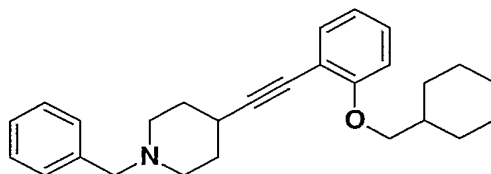


1-ベンジル-4-[2-ヒドロキシ-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン 2.986 g をトルエン 70 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1.38 g を加え 1 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 2.848 g を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.02-1.42 (5H, m), 1.48-1.92 (10H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.76 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.19 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 6.87 (1H, dt, J = 8.8, 0.8 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 8.8, 0.8 Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz)

参考例 7 3

1-ベンジル-4-[2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エチニル]ピペリジン

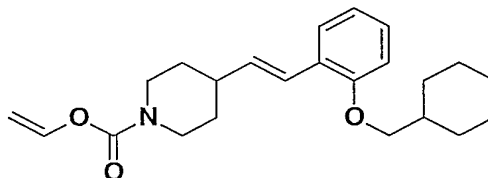


1-ベンジル-4-エチニルピペリジン1.19 gを*N*, *N*-ジメチルホルムアミド20 mlに溶解し、(2-シクロヘキシルメチルオキシ) ブロモベンゼン1.774 g、ヨウ化銅(I) 114 mg、トリエチルアミン0.92 ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム347 mgを加え、窒素雰囲気下100℃で3時間30分撹拌した。反応液に氷水および希アンモニア水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。アルミナとシリカゲルで濾過した後、溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製し、標記化合物316 mgを微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.36 (5H, m), 1.64-1.98 (10H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.64-2.81 (3H, m), 3.52 (2H, s), 3.80 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.84 (1H, dt, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.18-7.36 (7H, m)

参考例 7 4

1-(ビニルオキシカルボニル)-4-[(*E*)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン



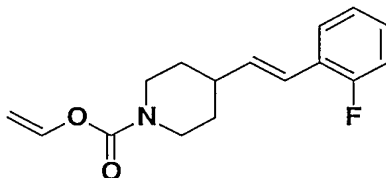
1-ベンジル-4-[(*E*)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン2.848 gを1, 2-ジクロロエタン15 mlに溶解し、クロロギ酸ビニル0.93 mlを加え、室温で50分撹拌した後、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル=50：1)で精製し、標

記化合物 2.026 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03-1.52 (7H, m), 1.67-1.92 (8H, m), 2.37 (1H, m), 2.84-3.03 (2H, m), 3.78 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.16-4.27 (2H, m), 4.45 (1H, dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 13.2, 1.6$ Hz), 6.15 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, dt, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz)

参考例 7 5

1 - (ビニルオキシカルボニル) - 4 - [(E) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - エテニル] ピペリジン

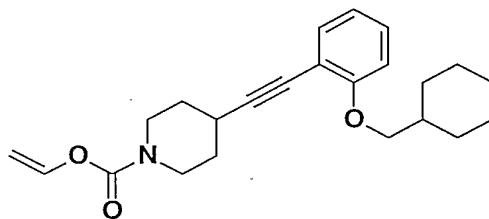


参考例 7 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.52 (2H, m), 1.83 (2H, br d, $J = 15.6$ Hz), 2.37 (1H, m), 2.83-3.01 (2H, m), 4.09-4.29 (2H, m), 4.46 (1H, dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.02 (1H, ddd, $J = 10.8, 8.4, 1.2$ Hz), 7.08 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.15-7.26 (2H, m), 7.42 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz)

参考例 7 6

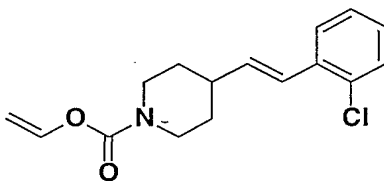
1 - (ビニルオキシカルボニル) - 4 - [2 - [(2 - シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エチニル] ピペリジン



参考例 7 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03-1.35 (5H, m), 1.65-1.93 (10H, m), 2.98 (1H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 3.67-3.79 (2H, m), 3.79 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.86 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz)
参考例 7 7

1 - (ビニルオキシカルボニル) - 4 - [(E) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - エテニル] ピペリジン

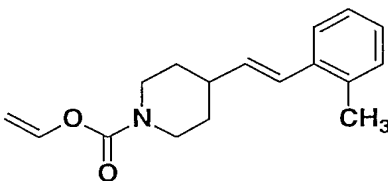


参考例 7 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.54 (2H, m), 1.85 (2H, br d, $J = 13.2$ Hz), 2.41 (1H, m), 2.83-3.02 (2H, m), 4.19-4.29 (2H, m), 4.46 (1H, dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz), 4.79 (1H, dd, $J = 14.4, 1.6$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 16.0, 0.8$ Hz), 7.13-7.28 (3H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz)

参考例 7 8

1 - (ビニルオキシカルボニル) - 4 - [(E) - 2 - (2 - メチルフェニル) - 1 - エテニル] ピペリジン



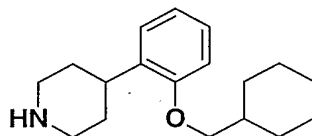
参考例 7 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.53 (2H, m), 1.84 (2H, br d, $J = 12.8$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.36 (1H, m), 2.83-3.02 (2H, m), 4.19-4.29 (2H, m), 4.45 (1H, dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 14.0, 1.6$ Hz), 6.01 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz),

6.60 (1H, dd, $J = 16.0, 0.8$ Hz), 7.10-7.19 (3H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)

参考例 7 9

4 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] ピペリジン

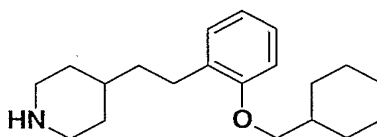


1 - ベンジル - 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 3, 4 - デヒドロピペリジン 398 mg をエタノール 10 ml に溶解し、20% 水酸化パラジウム - カーボン粉末 (含水晶) 150 mg を加え、水素雰囲気下常圧、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え濾過し、濾液を減圧下留去し、標記化合物 315 mg を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.38 (5H, m), 1.54-1.92 (10H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 3.10 (1H, tt, $J = 12.0, 3.2$ Hz), 3.16-3.23 (2H, m), 3.76 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.91 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.15 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz)

参考例 8 0

4 - [2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン



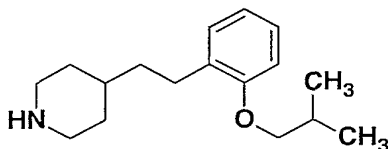
1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - [(E) - 2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン 554 mg をエタノール 10 ml に溶解し、10% パラジウム - カーボン粉末 (含水晶) 250 mg を加え、水素雰囲気下常圧、室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し、標記化合物 379 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.76 (8H, m), 1.67-1.96 (10H, m), 2.56-2.67

(4H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 3.75 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.85 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.09-7.16 (2H, m)

参考例 8 1

4 - [2 - [2 - (イソブチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

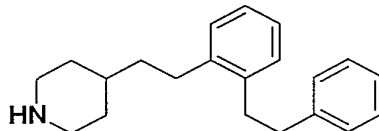


参考例 8 0 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.12-1.24 (2H, m), 1.42 (1H, m), 1.48-1.56 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.56-2.67 (4H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.72 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.86 (1H, dt, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 7.09-7.17 (2H, m)

参考例 8 2

4 - [[2 - (2-フェニルエチル) フェニル] エチル] ピペリジン

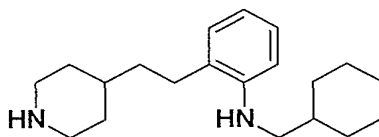


参考例 8 0 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.26 (2H, m), 1.39-1.55 (3H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 2.56-2.66 (4H, m), 2.84-2.94 (4H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 7.12-7.33 (9H, m)

参考例 8 3

[2 - [2 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] フェニル] エチル] ピペリジン

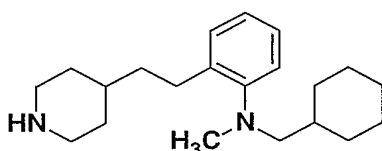


参考例 8 0 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95-1.08 (2H, m), 1.12-1.34 (5H, m), 1.40-1.86 (7H, m), 1.87-2.04 (4H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.62 (2H, dt, $J = 12.0, 2.4$ Hz), 2.98 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.08-3.14 (2H, m), 3.61 (1H, m), 4.22 (2H, m), 6.61 (1H, dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 6.65 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.11 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz)

参考例 8 4

[2 - [2 - [N - (シクロヘキシルメチル) - N - メチルアミノ] フェニル] エチル] ピペリジン

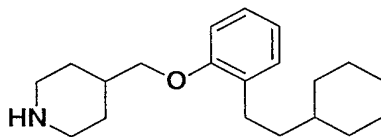


参考例 8 0 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95-1.08 (2H, m), 1.12-1.34 (5H, m), 1.40-1.86 (8H, m), 1.87-2.04 (4H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.62 (2H, dt, $J = 12.0, 2.4$ Hz), 2.98 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.08-3.14 (2H, m), 3.61 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 6.65 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.11 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz)

参考例 8 5

4 - [[2 - (シクロヘキシルエチル) フェノキシ] メチル] ピペリジン

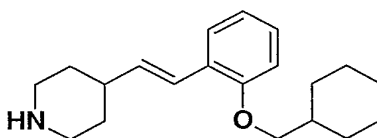


1 - (*tert*-ブトキシカルボニル) - 4 - [[2 - (シクロヘキシルエチル) フェノキシ] メチル] ピペリジン 1.138 g をジクロロメタン 3 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 3 ml を加え室温で 1 時間 30 分放置した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣に *n*-ヘキサンを加え濾取し、標記化合物 899 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.86-0.97 (2H, m), 1.09-1.22 (4H, m), 1.40-1.48 (2H, m), 1.61-1.80 (7H, m), 2.05-2.20 (3H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.96 (2H, dt, $J = 12.8, 2.4$ Hz), 3.50 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.84 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (1H, dt, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz)

参考例 8 6

4 - [(E) - 2 - [(2 - シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン

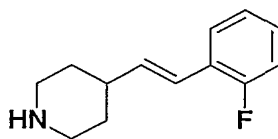


1 - (ビニルオキシカルボニル) - 4 - [(E) - 2 - [(2 - シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン 2.026 g を 10% 塩化水素-メタノール溶液 20 ml に懸濁し、氷冷下 20 分攪拌した。室温で 15 分攪拌した後、1 時間 10 分加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣に *n*-ヘプタンを加え不溶物を濾別した。濾液を減圧下留去し標記化合物 1.556 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03-1.46 (6H, m), 1.66-1.93 (9H, m), 2.28 (1H, m), 2.68 (2H, dt, $J = 2.4, 12.0$ Hz), 3.12 (2H, dt, $J = 12.0, 3.2$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.18 (1H, dd, $J = 16.0$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.15 (1H, dt, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz)

参考例 8 7

4 - [(E) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - エテニル] ピペリジン

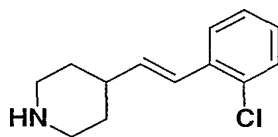


1 - (ビニルオキシカルボニル) - 4 - [(E) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - エテニル] ピペリジン 904 mg を 10 % - 塩化水素 - メタノール溶液 5 ml に懸濁し、室温で 15 分撹拌した後、70℃で 1 時間加熱した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水、酢酸エチルを加え、水層を分離した。水層を希アンモニア水でアルカリとし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 660 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.47 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 3.13 (2H, br d, $J = 12.4$ Hz), 6.24 (1H, dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.97-7.11 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.44 (1H, m)

参考例 8 8

4 - [(E) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - エテニル] ピペリジン

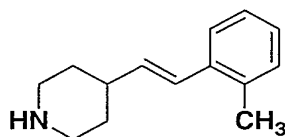


参考例 8 7 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.46 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.68 (2H, dt, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 3.12 (2H, dt, $J = 11.6, 3.2$ Hz), 6.15 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 16.0, 0.8$ Hz), 7.13 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)

参考例 8 9

4 - [(E) - 2 - (2 - メチルフェニル) - 1 - エテニル] ピペリジン

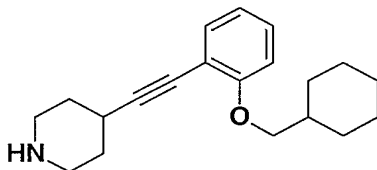


参考例 87 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.47 (2H, m), 1.75-1.84 (4H, m), 2.29 (1H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 3.13 (2H, br d, $J = 12.4$ Hz), 6.24 (1H, dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.97-7.11 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m)

参考例 90

4 - [2 - [(2 - シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エチニル]
ピペリジン



参考例 87 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03-1.42 (5H, m), 1.64-1.96 (10H, m), 2.74 (2H, ddd, $J = 3.2, 8.4, 12.0$ Hz), 2.81 (1H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.80 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 6.85 (1H, dt, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.21 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.6, 2.0$ Hz), 7.35 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz)

実施例 1

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (メチルスルホ
ニル) フェネチル] ピペリジン

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - ピペリジンカルボキサ
アルデヒド 3.90 g および (2 - メチルスルホニルベンジル) トリフェニルホ
スホニウムクロリド 8.92 g およびカリウム *t* - ブトキシド 1.96 g を *N*, *N* -
ジメチルホルムアミド 80 ml に懸濁し、室温で 3 時間攪拌した。 反応液
に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製分離した。得られた生成物および10%パラジウム－カーボン粉末（含水晶）440 mgをエタノール80 mlに懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で30分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し標記化合物4.05 gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.44 (3H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.1, 5.0$ Hz), 7.33-7.42 (2H, m), 7.55 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.3$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz), 8.00-8.08 (2H, m).

実施例 2

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.37 (3H, m), 1.47-1.58 (2H, m), 1.64-1.77 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.91 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz).

実施例 3

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-フェネチルピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.39 (3H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz), 7.14-7.21 (3H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

実施例 4

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2-ヒドロキシフェネチル) ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.42 (3H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.73-3.00 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.90 (3H, s), 6.58 (1H, dd, J = 7.5, 1.1 Hz), 6.79 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 5.1 Hz), 7.00 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.5, 1.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 5.1, 1.9 Hz).

実施例 5

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (3-フルオロフェネチル) ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.40 (3H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 2.57-2.66 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 6.94 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.1, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz).

実施例 6

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2-トリフルオロメチルフェネチル) ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.42 (3H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 7.7, 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.6, 7.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.1, 1.9 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz).

実施例 7

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (1-ピラゾロ)]

フェネチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.23 (3H, m), 1.32-1.39 (2H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.42 (1H, dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.24-7.38 (4H, m), 7.56 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz).

実施例 8

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (4-アセチル
ピペラジノ) フェネチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.39 (3H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.65-2.72 (2H, m), 2.81-2.94 (6H, m), 3.48 (2H, s), 3.55-3.61 (2H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.6, 7.2$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.6, 7.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz).

実施例 9

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [6 - (メチルスルホ
ニル) - 2, 3-メチレンジオキシフェネチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.42 (3H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.88-2.99 (4H, m), 3.04 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz).

実施例 10

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2-チエニル)

エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.38 (3H, m), 1.59-1.75 (4H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.80-2.93 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 5.1, 3.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.1, 1.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz).

実施例 1 1

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (3 - メトキシ - 2 - チエニル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.37 (3H, m), 1.52-1.59 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.67-2.74 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.80 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.1, 1.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz).

実施例 1 2

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (3 - シアノ - 2 - チエニル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.62-1.77 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.1, 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz).

実施例 1 3

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (3 - フェニル - 2 - チエニル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.31 (3H, m), 1.55-1.69 (4H, m), 1.91-

2.01 (2H, m), 2.80-2.92 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1$, 4.9 Hz), 7.00 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.27-7.43 (5H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 7.1$, 2.0 Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 4.9$, 2.0 Hz).

実施例 1 4

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (3-チエニル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.38 (3H, m), 1.54-1.64 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2$, 5.2 Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 5.2$, 3.0 Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2$, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2$, 2.0 Hz).

実施例 1 5

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2-メタンスルホニル-3-チエニル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.41 (3H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.85-2.99 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1$, 4.9 Hz), 7.01 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.1$, 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9$, 1.8 Hz).

実施例 1 6

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.41 (3H, m), 1.65-1.78 (4H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.85-2.97 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.3$, 5.1 Hz), 6.99 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 7.5$, 7.1 Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.9$, 7.1 Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.3$, 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.1$, 2.0 Hz).

実施例 1 7

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2 - メチルスルホニル - 3 - ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.37 (3H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz), 8.41 (1H, dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz).

実施例 1 8

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2 - n - ブチル - 3 - ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30-1.48 (5H, m), 1.48-1.56 (2H, m), 1.63-1.80 (4H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.57-2.66 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.88-2.97 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz).

実施例 1 9

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (3 - ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.40 (3H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.0, 2.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz), 8.42-8.46 (2H, m).

実施例 20

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-フェノキシ-3-ピリジル)エチル]ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.40 (3H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 7.1, 5.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 7.1, 5.0 Hz), 7.07-7.11 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.1, 2.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.1, 2.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 5.0, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.0, 2.0 Hz).

実施例 21

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(5-メトキシ-2-ピリジル)エチル]ピペリジン

参考例 2 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 300 mg および [(5-メトキシ-2-ピリジル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド 592 mg より実施例 1 と同様にして標記化合物 310 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.41 (3H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.79-2.94 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.82 (3H, m), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.1, 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 2.9, 2.9 Hz).

実施例 22

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジル]エチル]ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11-1.23 (3H, m), 1.41-1.49 (2H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.44 (2H,

s), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz).

実施例 2 3

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.40 (3H, m), 1.69-1.81 (4H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.1, 2.0$ Hz).

実施例 2 4

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (1-モルホリノ) - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

実施例 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.39 (3H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.10 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.85 (4H, $J = 4.7$ Hz), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz).

実施例 2 5

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2-アミノフェネチル) ピペリジン

参考例 2 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 310 mg および (2-ニトロベンジル) トリフェニルホスホニウムブロミド 767 mg より実施例 1 と同様にして標記化合物

255 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.52-1.66 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.59 (2H, br s), 3.95 (3H, s), 6.68 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 7.4, 1.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.1, 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz).

実施例 26

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[(2-メチルスルホニルアミノ)フェネチル]ピペリジン

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-(2-アミノフェネチル)ピペリジン 255 mg およびメチルスルホニルクロリド 110 mg およびピリジン 0.13 ml をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：1）で精製分離し、標記化合物 286 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.41 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.3, 5.0 Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.3, 1.9 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.0, 1.9 Hz).

実施例 27

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-クロロ-6-メチル-3-ピリジル)エチル]ピペリジン

参考例2で得た1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 500 mg および [(2-クロロ-6-メチル-3-ピリジル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド 1.01 g より実施例1の方法に準じて標記化合物 445 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.39 (3H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.63-2.71 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz).

実施例 28

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] ピペリジン

参考例 2 で得た 1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - ピペリジンカルボキサアルデヒド 504 mg および [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロリド 1.01 g より実施例 1 の方法に準じて標記化合物 600 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.38 (3H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 5.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

実施例 29

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2 - ピリジル) - 1 - エテニル] ピペリジン

参考例 2 で得た 1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - ピペリジンカルボキサアルデヒド 488 mg および (2 - ピリジルメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド塩酸塩 1.07 g およびカリウム *tert*-ブトキシド 561 mg を *N, N*-ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9) で精製分離し、標記化合物 453 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.70 (3H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 15.8, 1.3$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 15.8, 6.9$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.10 (1H, ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.60 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz), 8.53 (1H, m).

実施例 30

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン

実施例 29 で得られた 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[(*E*)-2-(2-ピリジル)-1-エテニル]ピペリジン 332 mg および 10%パラジウム-カーボン粉末(含水晶) 79 mg をエタノール 5 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧・常温下で 30 分攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し標記化合物 234 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.41 (3H, m), 1.62-1.78 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz), 7.10 (1H, ddd, $J = 7.5, 5.0, 1.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.58 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 2.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz), 8.52 (1H, m).

実施例 31

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[(*E*)-(2,3-メチレンジオキシフェニル)-1-エテニル]ピペリジン

参考例 2 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 784 mg および (3,4-メチレンジオキシベンジル)トリフェニルホスホニウムブロミド 1.76 g より実施例 29 と同様にして標記化合物 324 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.62 (3H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.96 (3H, s), 5.94 (2H, s), 6.00

(1H, dd, J = 15.8, 7.2 Hz), 6.29 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.70-6.79 (2H, m), 6.83-6.92 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 5.2, 1.8 Hz).

実施例 3 2

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン

参考例 2 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - ピペリジンカルボキサアルデヒド 2.35 g および [(2-クロロ-3-ピリジル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロリド 4.68 g およびカリウム *tert*-ブトキシド 1.24 g を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 50 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 19) で精製分離した。得られた生成物および酸化白金 330 mg をエタノール 20 ml およびテトラヒドロフラン 40 ml の混合溶媒に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 19) で精製分離し標記化合物 1.89 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.44 (3H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.88 (1H, dd, J = 7.4, 5.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.4, 5.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.4, 2.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 5.0, 2.0 Hz).

実施例 3 3

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル) - 3 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 2-チエニル] エチル] ピペリジン

参考例 2 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - ピペ

リジンカルボキサルデヒド 250 mg、[[4- (メチルスルホニル) - 3-ブロモ-2-チエニル] メチル] トリフェニルホスホニウムブロミド 680 mg およびカリウム *tert*-ブトキシド 258 mg を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 5 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 4) で精製分離した。得られた生成物、2- (トリブチルスタニル) チアゾール 408 mg およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 39 mg をトルエン 5 ml に懸濁し、窒素気流下にて 8 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製分離した。得られた生成物および 10% パラジウム-カーボン粉末 (含水晶) 300 mg をエタノール 10 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し、標記化合物 230 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18-1.32 (3H, m), 1.54-1.65 (4H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.76-2.90 (4H, m), 3.24 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.4, 5.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.4, 2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.0, 2.0 Hz), 8.10 (1H, s).

実施例 34

1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -4- [2- [3- (1, 3-チアゾール-2-イル) -2-チエニル] エチル] ピペリジン

参考例 2 で得た 1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -4-ピペリジンカルボキサルデヒド 400 mg および [(3-ブロモ-2-チエニル) メチル] トリフェニルホスホニウムブロミド 974 mg より実施例 33 の方法に準じて標記化合物 230 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.43 (3H, m), 1.65-1.78 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.21-3.27 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.4 Hz),

7.40 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz).

実施例 3 5

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) フェネチル] ピペリジン

参考例 2 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - ピペリジンカルボキサアルデヒド 293 mg および (2-ブロモベンジル) トリフェニルホスホニウムブロミドより実施例 3 3 の方法に準じて標記化合物 233 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.28 (3H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 6.8, 4.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz).

実施例 3 6

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2, 3-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン

4 - (2, 3-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン 591 mg、3 - (クロロメチル) - 2-メトキシピリジン 404 mg および炭酸カリウム 415 mg を N, N -ジメチルホルムアミド 5 ml に懸濁し、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9) で精製分離し標記化合物 809 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.38 (3H, m), 1.53-1.61 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.63-6.70 (2H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz),

6.86 (1H, dd, J = 7.1, 5.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.1, 1.9 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.0, 1.9 Hz).

実施例 3 7

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2-シアノフェネチル) ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.42 (3H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.81-2.95 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.3, 5.1 Hz), 7.27 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 0.9 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.50 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.7, 0.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.1, 2.0 Hz).

実施例 3 8

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (3-シアノフェネチル) ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.39 (3H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.3, 5.1 Hz), 7.33-7.50 (4H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.1, 1.8 Hz).

実施例 3 9

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (4-フェニルフェネチル) ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.40 (3H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.2, 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.0, 1.8 Hz).

実施例 4 0

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2-フェニルフェネチル) ピペリジン

前記方法と同様にして対応する原料より合成した 4- (2-フェニルフェネチル) ピペリジン 181 mg および 2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド 150 mg および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 226 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に懸濁し、室温で 20 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 19) で精製分離し、標記化合物 213 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.20 (3H, m), 1.37-1.45 (2H, m), 1.45-1.53 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz), 7.18-7.42 (9H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

実施例 4 1

1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -4- (2-メチルチオフェネチル) ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.42 (3H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.68-2.74 (2H, m), 2.87-2.97 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz).

実施例 4 2

1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -4- (2-メトキシフェネチル) ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.38 (3H, m), 1.48-1.57 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.84 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 6.88 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.17 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J =$

5.0, 2.0 Hz).

実施例 4 3

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (3-メチルスルホニル-2-チエニル) エチル] ピペリジン

4 - [2 - (3-メチルスルホニル-2-チエニル) エチル] ピペリジン塩酸塩 4.41 g、3 - (クロロメチル) - 2-メトキシピリジン 2.36 g および炭酸カリウム 5.90 g を *N, N*-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 3）で精製分離し標記化合物 809 mg を無色油状物として定量的に得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.42 (3H, m), 1.66-1.78 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.17-3.23 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.87 (1H, dd, *J* = 7.2, 5.0 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz).

実施例 4 4

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [3 - (メチルスルホニル) - 2-チエニル] - 1-エチニル] ピペリジン

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (1-エチニル) ピペリジン 500 mg、2-ブロモ-3 - (メチルスルホニル) チオフェン 530 mg、無水ヨウ化銅 21 mg およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 127 mg をトリエチルアミン 2.2 ml および *N, N*-ジメチルホルムアミド 2.2 ml の混合溶媒に懸濁し、窒素気流下にて 100℃ で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、析出物を濾過したのち、濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 450 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.77-1.89 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.25-

2.37 (2H, m), 2.70-2.84 (3H, m), 3.19 (3H, m), 3.51 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

実施例 4 5

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-[3-(メチルスルホニル)-2-チエニル]エチル]ピペリジン

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-[3-(メチルスルホニル)-2-チエニル]-1-エチニル]ピペリジン 450 mg および 10%パラジウム-カーボン粉末 (含水晶) 250 mg をエタノール 10 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧・常温下で 8 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し標記化合物を黄色油状物として定量的に得た。

本実施例化合物の NMR スペクトルデータは、実施例 4 2 で得た化合物のそれに一致した。

実施例 4 6

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオキシフェネチル]ピペリジン

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 800 mg および [2-(メチルスルホニル)-3,4-メチレンジオキシベンジル]トリフェニルホスホニウムブロミド 1.90 g およびカリウム *tert*-ブトキシド 384 mg を *N, N*-ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製分離した。得られた生成物および 10%パラジウム-カーボン粉末 (含水晶) 400 mg をエタノール 40 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去し標題化合物を無色油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.68-

1.78 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.12 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 5.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz).

実施例 47

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)エチル]ピペリジン

参考例 2 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 500 mg、[(2-クロロ-3-ピリジル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド 905 mg およびカリウム *tert*-ブトキシド 340 mg を *N,N*-メチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:19) で精製分離した。得られた生成物を、ベンジルアルコール 116 mg および 60% 水素化ナトリウム油懸濁 35 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、室温で 1 時間攪拌した溶液に加え、120℃で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:19) で精製分離した。得られた生成物および 5% パラジウム-カーボン (含水晶) 50 mg をメタノール 20 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 130 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.39 (3H, m), 1.49-1.59 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.50-2.58 (2H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.20 (1H, dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J =$

4.8, 2.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz).

実施例 4 8

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [2 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン 150 mg、2 - (トリブチルスタニル) チアゾール 180 mg およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 20 mg をトルエン 4 ml に懸濁し、窒素気流下にて 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、残渣を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で精製分離し、標記化合物 39 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.41 (3H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.0, 2.0 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).

実施例 4 9

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [1 - (4-ヒドロキシ) ピペリジノ] - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

参考例 18 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [2 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン 269 mg および 4-ヒドロキシピペリジン 178 mg および炭酸カリウム 243 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に懸濁し、130℃で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で精製分離し、標記化合物 70 mg を無色油状物として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.40 (3H, m), 1.54-1.80 (6H, m), 1.98-2.08 (4H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 2.84-2.95 (4H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.84 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6.85-6.92 (2H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz).

実施例 50

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-[2-(3-シアノプロポキシ)-3-ピリジル]エチル]ピペリジン

実施例 47 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)エチル]ピペリジン 200 mg、 γ -ブromobutyronitrile 95 mg および炭酸カリウム 169 mg を N, N -ジメチルホルムアミド 5 ml に懸濁し、60℃で4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、生じた塩を濾去し、溶媒を減圧留去した。粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：4）で精製分離し、標記化合物 77 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.39 (3H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.51-2.61 (4H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.40-4.45 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz).

実施例 51

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-[1-(2-フルオロベンジル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]エチル]ピペリジン

実施例 47 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)エチル]ピペリジン 1

0.0 mg および 2-フルオロベンジルブロミド 6.1 mg より実施例 4.9 と同様に
して標記化合物 8.7 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.36 (3H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.08-6.13 (1H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 7.03-7.16 (3H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz).

実施例 5.2

1-[(2-ベンジルオキシ-3-ピリジル)メチル]-4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

1-[(2-クロロ-3-ピリジル)メチル]-4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン 4.78 mg より後記実施例 1.2.0 と同様に
して標記化合物 3.69 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.36 (3H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.53 (2H, s), 5.41 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

実施例 5.3

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-ヒドロキシ-2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン

1.0 M の (2-チエニル) リチウムテトラヒドロフラン溶液 48.4 ml を -78°C でテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、実施例 2.4 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンアセトアルデヒド 10.0 g およびテトラヒドロフラン 40 ml の混合溶液を滴下した。滴下終了後、さらに -78°C で 20 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧

下留去し、粗生成物をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製分離し、標記化合物12.1gを黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.55 (3H, m), 1.65-2.08 (6H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.03 (1H, dd, J = 8.3, 5.6), 6.86 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 6.94-6.99 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.1, 2.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz).

実施例 5 4

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-オキソ-2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-ヒドロキシ-2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン12.0gおよびトリエチルアミン30.2mlをジメチルスルホキシド72mlに溶解し、氷冷下で三酸化硫黄-ピリジン錯体17.2gおよびジメチルスルホキシド90mlの混合溶液を滴下した。滴下終了後、さらに室温で30分間攪拌した。反応液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製分離し、標記化合物9.6gを淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.48 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.94-2.15 (3H, m), 2.82 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 7.3, 5.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 4.9, 3.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 4.9, 1.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.3, 1.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 3.9, 1.3 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.0, 1.9 Hz).

実施例 5 5

N1-メトキシ, N1-メチル-2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジル]アセトアミド

エチル 2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペ

リジル] アセタート 2.6 g および *N*, *O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 1.3 g をテトラヒドロフラン 18 ml に懸濁し、 -23°C で 2 M クロロイソプロピルマグネシウムジエチルエーテル溶液 13.2 ml を滴下した。滴下終了後、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2）で精製分離し、標記化合物 2.3 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.42 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.88 (1H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.32-2.40 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz).

実施例 5 6

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-オキソ-2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン

実施例 5 5 で得た *N*1-メトキシ, *N*1-メチル-2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジル]アセタミド 0.50 g をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、 -78°C で 1.0 M (2-チエニル)リチウムテトラヒドロフラン溶液 1.8 ml を滴下した。滴下終了後、さらに -78°C で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 0.22 g を淡黄色油状物として得た。本実施例化合物の NMR スペクトルデータは、実施例 5 4 のそれに一致した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.48 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.94-2.15 (3H, m), 2.82 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 3.9, 1.3$ Hz), 8.05

(1H, dd, J = 5.0, 1.9 Hz).

実施例 5 7

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) ピペリジン

参考例で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - ピペリジンアセトアルデヒド 2.0 g および 0.97 M フェニルリチウムシクロヘキサン/ジエチルエーテル溶液 10.0 ml より実施例 5 3 と同様にして標記化合物 2.2 g を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.60 (4H, m), 1.64-1.82 (3H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.71-4.78 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 7.23-7.37 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.1, 2.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz).

実施例 5 8

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2-オキソ-2-フェニルエチル) ピペリジン

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) ピペリジン 2.2 g および二酸化マンガンをトルエン 35 ml に懸濁し、2 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 1.54 g を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.47 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.92-2.17 (3H, m), 2.83-2.94 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 7.3, 5.1 Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J = 5.1, 2.0 Hz).

実施例 5 9

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] ピペリジン

2-ブロモクロロベンゼン 1.0 g をテトラヒドロフラン 11 ml に溶解し、

−78℃で1.54Mの*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液10.0mlを滴下した。20分間攪拌したのち、参考例22で得た1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンアセトアルデヒド1.0gおよびテトラヒドロフラン4mlの混合溶液を滴下した。滴下終了後、さらに−78℃で10分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製分離し、標記化合物0.90gを黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.45 (2H, m), 1.52-1.95 (5H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.19-5.27 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.19 (1H, ddd, J = 7.6, 7.6, 1.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 7.6, 7.6, 1.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 5.0, 2.0 Hz).

実施例60

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-クロロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン900mgより実施例54と同様にして標記化合物720mgを淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.46 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.93-2.16 (3H, m), 2.84-2.93 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.26-7.44 (4H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.2, 1.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.0, 1.8 Hz).

実施例61

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン

2-クロロピリジン0.26ml、0.97Mフェニルリチウムシクロヘキサン/ジエチルエーテル溶液2.9ml、ジイソプロピルアミン0.039mlをテト

ラヒドロフラン 9 ml に溶解し、 -45°C で 1 時間攪拌した。参考例 22 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンアセトアルデヒド 500 mg およびテトラヒドロフラン 2 ml の混合溶液を滴下し、さらに -45°C で 20 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2）で精製分離し、標記化合物 420 mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.47 (2H, m), 1.55-1.95 (5H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.12-5.20 (1H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

実施例 6 2

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-クロロ-3-ピリジル)-2-オキシエチル]ピペリジン

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシエチル]ピペリジン 610 mg より実施例 54 の方法に準じて標記化合物 463 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.47 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.93-2.17 (3H, m), 2.84-2.97 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 7.7, 4.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

実施例 6 3

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-オキシ-2-(2-トリフルオロアセチルアミノフェニル)エチル]ピペリジン

2-ブロモ-N-(トリフルオロアセチル)アニリン 482 mg をテトラヒドロフラン 1.8 ml およびジエチルエーテル 1.8 ml の混合溶媒に溶解し、

0℃で1.14Mメチルリチウムジエチルエーテル溶液1.8mlを滴下した。10分間攪拌した後、-78℃に冷却した1.51M *tert*-ブチルリチウムペンタン溶液2.4mlおよびジエチルエーテル4mlの溶液にカヌーでゆっくり移し1時間攪拌した。次いで、実施例54で得たN1-メトキシ、N1-メチル-2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジル]アセトアミド500mgおよびテトラヒドロフラン2mlの混合溶液を滴下し、さらに20分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物150mgを黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.48 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.94-2.18 (3H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 2.98 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.51 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 7.2, 4.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 7.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.1, 7.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 8.70 (1H, d, J = 8.6 Hz).

実施例64

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-アミノフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン

実施例63で得た1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-オキソ-2-(2-トリフルオロアセチルアミノフェニル)エチル]ピペリジン150mg、炭酸カリウム141mgをメタノール3mlおよび水3mlの混合溶媒に懸濁し、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し標記化合物を黄色油状物として定量的に得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.47 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.82-2.94 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, dd, J = 8.0, 7.0 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.26 (1H, ddd, J = 8.0, 7.2, 1.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.73 (1H,

dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz).

実施例 6 5

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-メチルスルホニルアミノフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン

実施例 6 4 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-アミノフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン 120 mg、トリエチルアミン 0.1 ml およびメタンスルホニルクロリド 0.041 ml をジクロロメタン 2 ml に溶解し、氷冷下で 2 時間攪拌した。反応液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 90 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36-1.47 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 1.99-2.22 (3H, m), 2.83-2.96 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz).

実施例 6 6

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-2-オキソエチル]ピペリジン

N -(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[2-(2-メチルスルホニルフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン 953 mg および 4 M 塩化水素酢酸エチル溶液 19.2 ml を酢酸エチル 15 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルから再結晶し 4-[2-(2-メチルスルホニルフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン塩酸塩 800 mg を得たのち、3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン 400 mg、炭酸カリウム 1.0 g および N, N -ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和

食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 1.07 g を淡黄色油状物として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.47 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.02-2.20 (3H, m), 2.85-2.95 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.9, 7.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.1, 1.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

実施例 67

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン

2-ブロモアニソール 2.1 g、1.54 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 7.4 ml および参考例 22 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンアセトアルデヒド 2.0 g より、実施例 59 の方法に準じて 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン 2.4 g を得たのち、実施例 54 と同様にして標記化合物 0.93 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.43 (2H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.89-2.15 (3H, m), 2.81-2.95 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.44 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.5, 1.5$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

実施例 68

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-シクロプロピルメトキシフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.32-0.39 (2H, m), 0.62-0.70 (2H, m), 1.22-1.47 (3H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.92-2.19 (3H, m), 2.70-2.96 (2H, m), 3.01 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.88 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd,

$J = 7.1, 4.9 \text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J = 7.5, 7.4 \text{ Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.8 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8 \text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J = 7.1, 1.8 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8 \text{ Hz}$).

実施例 6 9

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2-オキソ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.43 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 1.96-2.18 (3H, m), 2.79 (2H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 2.85-2.94 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 4.9 \text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5 \text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5 \text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8 \text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8 \text{ Hz}$).

実施例 7 0

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2-オキソ-2-(3-チエニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.46 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 1.92-2.15 (3H, m), 2.78-2.94 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9 \text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 5.1, 2.9 \text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 5.1, 1.3 \text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J = 7.1, 1.8 \text{ Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J = 2.9, 1.3 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8 \text{ Hz}$).

実施例 7 1

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2-オキソ-2-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.51 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.97-2.16 (3H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.1, 5.0 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J = 7.1, 1.8 \text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8 \text{ Hz}$).

実施例 7 2

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2-(3,4-メチ

レンジオキシフェニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38-1.43 (2H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.09 (1H, m) 2.80 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.84-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 4.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.2, 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz).

実施例 7 3

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (3 - ブロモ - 2 - チエニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.48 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 1.95-2.17 (3H, m), 2.84-2.99 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, J = 7.3, 5.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.1, 2.0 Hz).

実施例 7 4

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - オキシ - 2 - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 2 - チエニル] エチル] ピペリジン

実施例 7 3 で得た 1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (3 - ブロモ - 2 - チエニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジン 300 mg、2 - (トリブチルスタニル) チアゾール 438 mg および テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 42 mg をトルエン 4 ml に懸濁し、窒素気流下にて 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製分離し、標記化合物 300 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.43 (2H, m), 1.66-1.96 (2H, m), 1.94-2.14 (3H, m), 2.76-2.91 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.85 (1H, dd, J = 7.3, 5.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.1, 2.0 Hz).

実施例 7 5

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2-オキソ-2-(3-フェニル-2-チエニル) エチル] ピペリジン

実施例 7 3 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2-(3-ブロモ-2-チエニル) - 2-オキソエチル] ピペリジン 290 mg、フェニルボロン酸 173 mg およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 42 mg をトルエン 5.6 ml、メタノール 1.4 ml および 2 M 炭酸ナトリウム 2.8 ml に懸濁し、窒素気流下にて 3 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製分離し、標記化合物 290 mg を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09-1.24 (2H, m), 1.48-1.59 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 2.42 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.75-2.87 (2H, m), 3.42 (2H, s), 6.30 (1H, dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.34-7.46 (5H, m), 7.48 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

実施例 7 6

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - (3-フェニルプロピル) ピペリジン

参考例 2 2 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - ピペリジンアセトアルデヒド 332 mg およびベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド 491 mg より、実施例 4 6 の方法に準じて標記化合物 214 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.42 (5H, m), 1.57-1.70 (4H, m), 1.76-2.06 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.84-2.91 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.14-7.20 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz).

実施例 7 7

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[3-(2-チエニル)プロピル]ピペリジン

参考例 22 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンアセトアルデヒド 261 mg および (2-チエニルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド 499 mg より標記化合物 206 mg を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.35 (5H, m), 1.62-1.74 (4H, m), 1.76-2.06 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.84-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 3.4, 1.1$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 5.1, 3.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

実施例 78

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ベンジルピペリジン

4-ベンジルピペリジン 292 mg より実施例 43 の方法に準じて標記化合物 472 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.40 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.54 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.84-2.91 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.12-7.21 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

実施例 79

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-(4-フェニルブチル)ピペリジン

参考例 30 で得た 3-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジル]プロパナール 220 mg およびベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド 407 mg より実施例 46 の方法に準じて標記化合物 150 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.38 (7H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H,

s), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.14-7.20 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz).

実施例 8 0

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[オキソ(2-チエニル)メチル]ピペリジン

4-[オキソ(2-チエニル)メチル]ピペリジン 210 mg より実施例 43 の方法に準じて標記化合物 101 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.82-1.98 (4H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.94-3.03 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 3.8, 1.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz).

実施例 8 1

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

イソニペコタミド 496 mg より実施例 43 の方法に準じて標記化合物 832 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73-1.91 (4H, m), 2.04-2.22 (3H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.35 (1H, br s), 5.47 (1H, br s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz).

実施例 8 2

N4-(2-フェニル)ベンジル-1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサミド 212 mg および 2-(ブロモメチル)ビフェニル 0.16 ml および 60%水素化ナトリウム 46 mg を N, N -ジメチルホルムアミド 5 ml に懸濁し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下

留去し、粗生成物をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製分離し、標記化合物92mgを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.78 (4H, m), 1.96-2.08 (3H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.48 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.24-7.45 (9H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz).

実施例 8 3

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[[(2-ブロモ-3-ピリジル)オキシ]メチル]ピペリジン

参考例1で得た1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-ピペリジンメタノール1.18gおよび2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン0.87gをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、10℃の冷却下でジイソプロピルアゾジカルボキシレート1.12gおよびトリフェニルホスフィン1.44gを加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン-メタノール）で精製分離し標記化合物550mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.52 (2H, m), 1.84-1.98 (3H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.87 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.96 (3H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 6.8, 4.8$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz).

実施例 8 4

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[[[2-(1,3-チアゾール-2-イル)-3-ピリジル]オキシ]メチル]ピペリジン

1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[[(2-ブロモ-3-ピリジル)オキシ]メチル]ピペリジン250mgより実施例33の方法に準じて標記化合物238mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44-1.59 (2H, m), 1.92-2.20 (5H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.04 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.39 (1H, dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz).

実施例 8 5

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2-シアノ-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) エチル] ピペリジン

4 - [2-シアノ-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) エチル] ピペリジン 200 mg より実施例 33 の方法に準じて標記化合物 227 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.40 (2H, m), 1.43-1.56 (1H, m), 1.63-1.80 (3H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.71-3.77 (1H, m), 3.94 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.80 (3H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz).

実施例 8 6

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2-シアノ-2-(2-メトキシフェニル) エチル] ピペリジン

4 - [2-シアノ-2-(2-メトキシフェニル) エチル] ピペリジン 244 mg より実施例 80 と同様にして標記化合物 191 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.40 (2H, m), 1.52-1.74 (3H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.22-4.28 (1H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz).

実施例 8 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2

1-[(2-(メチルスルホニル)フェネチル)ピペリジン]

参考例 1 で得られた 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(メチルスルホニル)フェネチル]ピペリジン 479 mg および塩化チオニル 2 ml をエタノール 50 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 368 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.48 (3H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.02-3.07 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.48 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 7.35-7.40 (3H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz).

実施例 88

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(3, 4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.38 (3H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.47 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 6.6 Hz).

実施例 89

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-フェネチルピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.40 (3H, m), 1.53-1.62 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.14-7.21 (3H, s), 7.24-7.31 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.6 Hz).

実施例 9 0

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(2-ヒドロキシフェネチル)ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.24 (3H, m), 1.40-1.48 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 3.22 (2H, s), 6.16 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.69 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 7.5, 1.2 Hz), 6.96 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 6.6, 2.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 6.6, 2.2 Hz).

実施例 9 1

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(3-フルオロフェネチル)ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.40 (3H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.8, 6.8 Hz), 6.83-6.91 (2H, m), 6.94 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.8 Hz).

実施例 9 2

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(2-トリフルオロメチルフェネチル)ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.45 (3H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.89-2.99 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 6.8, 6.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 7.7, 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.6, 7.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.7 Hz).

実施例 9 3

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(1-ピラゾロ)フェネチル]ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12-1.24 (3H, m), 1.31-1.40 (2H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 3.42 (2H,

s), 6.30 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J = 2.4, 2.0$ Hz), 7.23-7.38 (5H, m), 7.52 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

実施例 9 4

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (4-アセチルピペラジノ) フェネチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.40 (3H, m), 1.53-1.61 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.65-2.72 (2H, m), 2.81-2.97 (6H, m), 3.46 (2H, s), 3.55-3.61 (2H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 6.34 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

実施例 9 5

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [6 - (メチルスルホニル) - 2, 3-メチレンジオキシフェネチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32-1.44 (3H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.90-2.98 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.49 (2H, s), 6.09 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 9 6

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-チエニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.40 (3H, m), 1.60-1.77 (4H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.81-2.97 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 6.9$ Hz).

実施例 9 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (3-メトキシ-2-チエニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.38 (3H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

実施例 9 8

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (3-シアノ-2-チエニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31-1.42 (3H, m), 1.63-1.81 (4H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.48 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 6.5$ Hz).

実施例 9 9

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (3-フェニル-2-チエニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.33 (3H, m), 1.56-1.66 (4H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.83-2.92 (4H, m), 3.44 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.27-7.43 (6H, m), 7.52 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

実施例 1 0 0

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (3-チエニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.38 (3H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.24 (2H, dd, $J = 4.8, 2.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

実施例 1 0 1

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (メチルスルホニル) - 3-チエニル] エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.46 (3H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.92-3.03 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.54 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

実施例 102

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.43 (3H, m), 1.66-1.80 (4H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.89-2.97 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 7.2, 7.1$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.6, 7.1$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 103

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (メチルスルホニル) - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32-1.46 (3H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.49 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6$), 8.42 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz).

実施例 104

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-n-ブチル-3-ピリジル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34-1.49 (5H, m), 1.49-1.60 (2H, m), 1.63-1.80 (4H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.92-3.00 (2H, m), 3.50 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz), 7.33-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz).

実施例 105

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(3-ピリジル)エチル]ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.40 (3H, m), 1.56-1.62 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.49 (1H, ddd, J = 7.8, 2.0, 2.0 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.42-8.46 (2H, m).

実施例 106

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(2-フェノキシ-3-ピリジル)エチル]ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.40 (3H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.07-7.12 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 5.0, 1.8 Hz).

実施例 107

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(5-メトキシ-2-ピリジル)エチル]ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.44 (3H, m), 1.61-1.70 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.83 (3H, m), 6.34 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 2.8, 2.8 Hz).

実施例 108

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジル]エチル]ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13-1.29 (3H, m), 1.41-1.50 (2H, m), 1.52-

1.62 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.31 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).

実施例 1 0 9

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.42 (3H, m), 1.69-1.83 (4H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.3 Hz).

実施例 1 1 0

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (1-モルホリノ) - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.42 (3H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 3.10 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.48 (2H, s), 3.85 (4H, t, J = 4.7 Hz), 6.34 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 7.4, 4.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.4, 1.9 Hz), 7.54 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 4.8, 1.9 Hz).

実施例 1 1 1

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェネチル] ピペリジン

実施例 2 6 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェネチル] ピペリジン 286 mg より実施例 8 7 と同様にして標記化合物 155 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31-1.40 (3H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.15-7.28 (3H, m), 7.34 (1H, d, J

= 6.6 Hz), 7.45 (1H, m), 7.54 (1H, m).

実施例 1 1 2

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 2 7 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-6-メチル-3-ピリジル) エチル] ピペリジン 2 7 5 m g より実施例 8 7 と同様にして 1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-6-メチル-3-ピリジル) エチル] ピペリジンを得たのち、2 8 % ナトリウムメトキシドメタノール溶液 5 m l に溶解し、3 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 8 0 m g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.39 (3H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.48-2.56 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.35 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 6.6 Hz).

実施例 1 1 3

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (6-メトキシ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 2 8 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (6-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン 3 0 0 m g より実施例 1 1 2 の方法に準じて標記化合物 8 6 m g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.44 (3H, m), 1.47-1.59 (2H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.92 (3H, m), 6.35 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 1 1 4

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E)-2 - (2-ピリジル) - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 2 9 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [(E)-2 - (2-ピリジル) - 1-エテニル] ピペリジン 1 2 1 m g より実施例 8 7 の方法に準じて標記化合物 1 1 0 m g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.57-1.72 (3H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.52 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.49 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 15.9, 7.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.5, 5.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.56-7.65 (2H, m), 8.54 (1H, m).

実施例 1 1 5

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 3 0 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2-ピリジル) エチル] ピペリジン 1 5 0 m g より実施例 1 1 4 の方法に準じて標記化合物 1 2 8 m g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.42 (3H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.48 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.10 (1H, ddd, J = 7.8, 4.4, 1.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.53-7.62 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz).

実施例 1 1 6

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E)-2 - (2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 3 1 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [(E)-2 - (2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン 9 9 m g より実施例 1 1 4 の方法に準じて標記化合物 6 4 m g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.64 (3H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.12-

2.24 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.51 (2H, s), 5.94 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J = 15.8, 7.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.34 (1H, dd, J = 6.8, 6.8 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.8 Hz).

実施例 1 1 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 3 2 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン 1.37 g より実施例 1 の方法に準じて標記化合物 1.15 g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.44 (3H, m), 1.54-1.64 (2H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 3.51 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz).

実施例 1 1 8

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-メトキシ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 1 1 7 で得た 1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン 220 mg より実施例 1 1 2 の方法に準じて標記化合物 192 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.40 (3H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 5.2, 1.8 Hz).

実施例 1 1 9

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2

1-[(2-メチルチオ-3-ピリジル)エチル]ピペリジン

実施例 117 で得た 1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(2-クロロ-3-ピリジル)エチル]ピペリジン 168 mg およびナトリウムチオメトキシド 354 mg を 1-メチル-2-ピロリジノン 5 ml に懸濁し、150℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：酢酸エチル＝1：19）で精製分離し、標記化合物 20 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.44 (3H, m), 1.54-1.64 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.57-2.66 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 6.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.4, 4.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.4, 1.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 4.8, 1.9 Hz).

実施例 120

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(2-メトキシエトキシ)-3-ピリジル]エチル]ピペリジン

実施例 117 で得た 1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(2-クロロ-3-ピリジル)エチル]ピペリジン 183 mg および 60% 水素化ナトリウム油懸濁 226 mg を 2-メトキシエタノール 3 ml に懸濁し、150℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：酢酸エチル＝1：19）で精製分離し、標記化合物 135 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.42 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.56-2.65 (2H, m), 2.89-3.00 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.76 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.48 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.34 (1H, dd, J

= 6.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz).

実施例 1 2 1

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-シクロプロピルメトキシ) - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

実施例 1 1 7 で得た 1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン 179 mg およびシクロプロパンメタノール 0.44 ml および 60% 水素化ナトリウム油懸濁 246 mg を 1-メチル-2-ピロリジノン 5 ml に懸濁し、150℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：酢酸エチル=1：19）で精製分離し、標記化合物 147 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.31-0.70 (2H, m), 0.54-0.60 (2H, m), 1.22-1.42 (4H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.14 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.34 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz), 7.32-7.42 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 5.0, 1.9 Hz).

実施例 1 2 2

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-トリフルオロエトキシ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン

実施例 1 1 7 で得た 1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン 404 mg およびトリフルオロエタノール 0.88 ml より実施例 1 2 0 の方法に準じて標記化合物 373 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.40 (3H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 3.48 (2H,

s), 4.76 (2H, q, $J = 8.4$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

実施例 1 2 3

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

実施例 1 1 7 で得た 1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン 2 1 3 mg およびエチレングリコール 3 9 5 mg より実施例 1 2 1 の方法に準じて標記化合物 7 2 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.41 (3H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.92-3.97 (2H, m), 4.47-4.52 (2H, m), 6.33 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 7.2, 5.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz).

実施例 1 2 4

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (N, N-ジメチルアミノ) エトキシ-3-ピリジル] エチル] ピペリジン

実施例 1 1 7 で得た 1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジル) エチル] ピペリジン 2 5 4 mg および N, N-ジメチルアミノエタノール 0.7 7 ml より実施例 1 2 1 の方法に準じて標記化合物 2 2 0 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.40 (3H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.53-2.61 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.90-2.98 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.44 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 7.34-7.40 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz).

実施例 1 2 5

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル) - 3 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 2-チエニル] エチル] ピペリジン

実施例 3 3 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [4 - (メチルスルホニル) - 3 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 2-チエニル] エチル] ピペリジン 230 mg より実施例 8 7 の方法に準じて標記化合物 90 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18-1.33 (3H, m), 1.54-1.65 (4H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.76-2.94 (4H, m), 3.24 (3H, s), 3.44 (2H, s), 6.31 (1H, dd, J = 6.7, 6.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.10 (1H, s).

実施例 1 2 6

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [3 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 2-チエニル] エチル] ピペリジン

実施例 3 4 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [3 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 2-チエニル] エチル] ピペリジン 230 mg より実施例 8 7 の方法に準じて標記化合物 156 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.45 (3H, m), 1.65-1.81 (4H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 6.8, 6.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.4 Hz).

実施例 1 2 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) フェネチル] ピペリジン

実施例 35 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[2-(1,3-チアゾール-2-イル)フェネチル]ピペリジン 233 mg より実施例 87 の方法に準じて標記化合物 171 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.33 (3H, m), 1.43-1.52 (2H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.82-2.98 (4H, m), 3.45 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

実施例 128

1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.40 (3H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.46 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.5$ Hz), 6.64-6.70 (2H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.5$ Hz).

実施例 129

1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(2-シアノフェネチル)ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31-1.45 (3H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.81-2.99 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 6.9, 6.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 130

1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(3-シアノフェネチル)ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.41 (3H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.62-2.71 (2H, m), 2.89-2.99 (2H, m), 3.47 (2H,

s), 6.32 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.36-7.50 (4H, m), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.6 Hz).

実施例 1 3 1

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (4 - フェニルフェネチル) ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.42 (3H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.48 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.49-7.60 (5H, m).

実施例 1 3 2

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (2 - フェニルフェネチル) ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10-1.20 (3H, m), 1.37-1.45 (2H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.79-2.86 (2H, m), 3.43 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 7.18-7.42 (10H, m), 7.48 (1H, d, J = 6.4 Hz).

実施例 1 3 3

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (2 - メチルチオフェネチル) ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.43 (3H, m), 1.53-1.62 (2H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 6.6 Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.6 Hz).

実施例 1 3 4

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (2 - メトキシフェネチル) ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.40 (3H, m), 1.48-1.57 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.35 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.88 (1H,

dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.17 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.6, 2.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

実施例 1 3 5

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(3-メチルスルホニル-2-チエニル)エチル]ピペリジン

実施例 4 3 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(3-メチルスルホニル-2-チエニル)エチル]ピペリジン 6.09 g および塩化チオニル 2 ml をエタノール 50 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 4.89 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.44 (3H, m), 1.67-1.80 (4H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.18-3.24 (2H, m), 3.46 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz).

実施例 1 3 6

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(メチルスルホニル)-3, 4-メチレンジオキシフェネチル]ピペリジン

参考例 1 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(メチルスルホニル)-3, 4-メチレンジオキシフェネチル]ピペリジン 1.45 g より実施例 1 3 5 の方法に準じて標記化合物 875 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.42 (3H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.48 (2H, s), 6.12 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 6.5$ Hz).

実施例 1 3 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.46 (3H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.6, 4.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz).

実施例 1 3 8

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [1 - (4-ヒドロキシ) ピペリジノ] - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

実施例 4 9 で得た 1 - [2-メトキシー-3-ピリジル) メチル] - 4 - [2 - [1 - (4-ヒドロキシ) ピペリジノ] - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン 70 mg より実施例 1 3 5 の方法に準じて標記化合物 4 9 mg を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.42 (3H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 1.96-2.14 (4H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.84-2.99 (4H, m), 3.25-3.34 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.84 (1H, m), 6.33 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 7.4, 4.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.4, 1.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz).

実施例 1 3 9

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (3-シアノプロポキシ) - 3-ピリジル] エチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.40 (3H, m), 1.48-1.57 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.03-2.20 (4H, m), 2.51-2.61 (4H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.40-4.47 (2H, m), 6.33 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 7.2, 5.2

Hz), 7.35 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz).

実施例 140

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-
-[1-(2-フルオロベンジル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピ
リジニル]エチル]ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.41 (3H, m), 1.48-1.57 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.15 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.49 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.08-6.13 (1H, m), 6.34 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 7.03-7.17 (3H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.40-7.46 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 6.4 Hz).

実施例 141

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-
-オキソ-2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン

実施例 54 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-
-オキソ-2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン 9.6 g および塩化チオニ
ル 8.5 ml をエタノール 60 ml に溶解し、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧
下留去後、残渣をクロロホルムおよび 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。
有機層を分取し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒
を減圧下留去し、粗生成物をエタノールから再結晶し標記化合物 9.0 g を無色
結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.49 (2H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 2.03
(1H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.82 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.87-2.96 (2H, m), 3.47
(2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 4.9, 3.9 Hz), 7.35 (1H, d,
J = 6.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 4.9, 1.1 Hz), 7.70 (1H, dd,
J = 3.9, 1.1 Hz).

実施例 142

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(2

ーオキソー 2-フェニルエチル) ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.49 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 1.97-2.22 (3H, m), 2.87-2.97 (3H, m), 3.48 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 1 4 3

1-[(2-オキソー 1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -4-[2-(2-クロロフェニル) -2-オキソエチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.47 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.09-2.21 (2H, m), 2.85-2.96 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 6.8, 6.8 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.35-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 6.8 Hz).

実施例 1 4 4

1-[(2-オキソー 1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -4-[2-(2-メトキシフェニル) -2-オキソエチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.46 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 1.99 (1H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.86-2.96 (3H, m), 3.48 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.33 (1H, dd, J = 7.0, 5.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.5, 7.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz).

実施例 1 4 5

1-[(2-オキソー 1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -4-[2-(2-メチルスルホニルフェニル) -2-オキソエチル] ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.49 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.05-2.25 (3H, m), 2.85-2.99 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.49 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 6.6, 6.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.7, 7.5 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.7 Hz).

実施例 1 4 6

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-シクロプロピルメトキシフェニル) - 2-オキソエチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.32-0.38 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 1.24-1.46 (3H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.02 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.89 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 6.9, 5.9$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.7, 7.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

実施例 1 4 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - オキソ-2 - (2-トリフルオロメチルフェニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31-1.45 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.24 (3H, m), 2.80 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.88-2.98 (2H, m), 3.48 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 7.1, 6.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 7.8, 7.1$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 7.1$ Hz).

実施例 1 4 8

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - オキソ-2 - (3-チエニル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.48 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.09-2.21 (2H, m), 2.80 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 5.1, 2.9$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.545 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

実施例 1 4 9

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - オキソ-2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.52 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.01-2.21 (3H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.47 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz).

実施例 150

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.45 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.81 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.96 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.04 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz).

実施例 151

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-オキソ-2-[3-(1, 3-チアゾール-2-イル)-2-チエニル]エチル]ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31-1.45 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.96-2.19 (3H, m), 2.80 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.85-2.94 (2H, m), 3.46 (2H, s), 6.31 (1H, dd, $J = 6.9, 5.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 3.3$ Hz).

実施例 152

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-オキソ-2-(3-フェニル-2-チエニル)エチル]ピペリジン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09-1.24 (2H, m), 1.48-1.59 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 2.42 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.75-2.87 (2H, m), 3.42 (2H, s), 6.30 (1H, dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.34-7.46 (5H, m), 7.48 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

実施例 1 5 3

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジニル) - 2-オキソエチル] ピペリジン

実施例 6 2 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-クロロ-3-ピリジニル) - 2-オキソエチル] ピペリジン 100 mg および 4 M 塩化水素酢酸エチル溶液 0.35 ml をアセトニトリル 4 ml に溶解し、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルおよび 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。有機層を分取し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をエタノールから再結晶し標記化合物 46 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.48 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.09-2.21 (2H, m), 2.87-2.98 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.31 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 7.5, 1.9 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 4.8, 1.9 Hz).

実施例 1 5 4

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-メチルスルホニルアミノフェニル) - 2-オキソエチル] ピペリジン

実施例 6 5 で得た 1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-オキソエチル] ピペリジン 90 mg および濃塩酸 0.30 ml をアセトニトリル 4 ml に溶解し、5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルおよび 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。有機層を分取し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をエタノールから再結晶し標記化合物 45 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.47 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 2.01-2.25 (3H, m), 2.83-2.98 (4H, m), 3.50 (5H, m), 6.33 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 5.6, 3.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 3.4 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 5.6, 3.4

Hz).

実施例 1 5 5

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペリジン

実施例 7 6 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペリジン 2 1 4 m g より、実施例 1 4 1 の方法に準じて標記化合物 1 6 1 m g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.34 (5H, m), 1.58-1.72 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.86-2.94 (2H, m), 3.45 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.14-7.20 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.53 (1H, m).

実施例 1 5 6

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-ベンジルピペリジン

実施例 7 8 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-ベンジルピペリジン 4 7 2 m g より実施例 1 4 1 の方法に準じて標記化合物 3 6 5 m g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.42 (2H, m), 1.56 (1H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.55 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.89-2.96 (2H, m), 3.46 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.12-7.21 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

実施例 1 5 7

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(4-フェニルブチル)ピペリジン

実施例 7 9 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-(4-フェニルブチル)ピペリジン 1 5 0 m g より実施例 1 4 1 の方法に準じて標記化合物 1 0 5 m g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.40 (7H, m), 1.56-1.70 (4H, m), 2.02-

2.12 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.88-2.96 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz), 7.14-7.20 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.5$ Hz).

実施例 158

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[オキソ(2-チエニル)メチル]ピペリジン

実施例 80 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[オキソ(2-チエニル)メチル]ピペリジン 273 mg より後記実施例 172 の方法に準じて標記化合物 101 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.86-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.52 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 5.0, 4.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz), 7.61 (1H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz).

実施例 159

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)ピペリジン

参考例 2 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 414 mg およびジエチル(2-オキソ-2-フェニルエチル)ホスホナート 0.46 ml および 60%水素化ナトリウム油懸濁 78 mg をテトラヒドロフラン 8 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物および 10%パラジウム-カーボン粉末(含水品) 160 mg をエタノール 10 ml に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:9)で精製分離した。得られた生成物および塩化チオニル 0.15 ml をエタノール 2 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、

ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製分離し、標記化合物 104 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.42 (3H, m), 1.67-1.78 (4H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.46 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.96-7.99 (2H, m).

実施例 160

$N4-(2\text{-フェニル})\text{ベンジル}-1-[(2\text{-オキソ}-1, 2\text{-ジヒドロ}-3\text{-ピリジニル})\text{メチル}]-4\text{-ピペリジンカルボキサミド}$

参考例 82 で得た $N4-(2\text{-フェニル})\text{ベンジル}-1-[(2\text{-メトキシ}-3\text{-ピリジニル})\text{メチル}]-4\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ 92 mg より実施例 141 の方法に準じて標記化合物 47 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52-1.68 (4H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.14 (1H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.23 (2H, s), 4.17 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.17 (1H, dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.29-7.40 (7H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 8.18 (1H, t, $J = 5.8$ Hz).

実施例 161

$1-[(2\text{-オキソ}-1, 2\text{-ジヒドロ}-3\text{-ピリジニル})\text{メチル}]-4-[[[2-(1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル})-3\text{-ピリジニル}]\text{オキシ}]\text{メチル}]\text{ピペリジン}$

実施例 84 で得た $1-[(2\text{-メトキシ}-3\text{-ピリジニル})\text{メチル}]-4-[[[2-(1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル})-3\text{-ピリジニル}]\text{オキシ}]\text{メチル}]\text{ピペリジン}$ 238 mg より実施例 141 の方法に準じて標記化合物 200 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.61 (2H, m), 1.93-2.26 (5H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.04 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$

Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz).

実施例 1 6 2

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - シアノ - 2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル] ピペリジン

実施例 8 5 で得た 1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - シアノ - 2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル] ピペリジン 2 2 7 m g より実施例 1 4 1 の方法に準じて標記化合物 1 8 3 m g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.42 (2H, m), 1.45-1.58 (1H, m), 1.63-1.79 (3H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.70-3.77 (1H, m), 5.97 (2H, s), 6.30 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 6.72-6.81 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.4 Hz).

実施例 1 6 3

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - シアノ - 2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン 2 塩酸塩

実施例 8 6 で得た 1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - シアノ - 2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] ピペリジン 1 9 1 m g をエタノール 2 m l に溶解し、4 N 塩酸酢酸エチル溶液 0.3 m l を加え、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 1 9 9 m g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.43-1.67 (4H, m), 1.80-1.96 (3H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.27-4.33 (1H, m), 6.27 (1H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 1 6 4

1-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-4-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.38 (3H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.91 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.2, 7.2 Hz).

実施例 165

1-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-4-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.39 (3H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.7, 2.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.2, 7.3 Hz).

実施例 166

1-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-4-[2-(2-メトキシ-3-ピリジル)エチル]ピペリジン

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23-1.40 (3H, m), 1.48-1.56 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.92-2.99 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 7.1, 5.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.1, 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.2, 7.1 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 5.1, 1.8 Hz).

実施例 167

1-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

参考例 19 で得た 1-[(6-ブロモ-2-ピリジル)メチル]-4-(2,3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン 218 mg を 28% ナトリウム

メトキシドメタノール溶液 2 ml に溶解し、1 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 144 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.38 (3H, m), 1.54-1.60 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.2, 7.4 Hz).

実施例 168

1 - [[6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] - 4 - (2, 3 - メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン

参考例 19 で得た 1 - [(3 - ブロモ - 2 - ピリジル) メチル] - 4 - (2, 3 - メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン 320 mg より実施例 123 の方法に準じて標記化合物 226 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.38 (3H, m), 1.54-1.61 (2H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.90-3.94 (2H, m), 4.45-4.50 (2H, m), 5.92 (2H, s), 6.64-6.69 (3H, m), 6.75 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.8, 7.2 Hz).

実施例 169

1 - [(6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 2 - ピリジニル) メチル] - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン

参考例 4 で得た 4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン 186 mg、6 - *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ - 2 - ピリジンカルボキサアルデヒド 228 mg およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 203 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に懸濁し、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製分離し、標記化

合物 160 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.36 (3H, m), 1.48-1.61 (2H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.34 (2H, s), 5.92 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz).

実施例 170

1-[(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-2-ピリジニル)メチル]-4-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン

実施例 169 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.37 (3H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 3.35 (2H, s), 5.95 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 4.8, 2.9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz).

実施例 171

1-[(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-2-ピリジニル)メチル]-4-[2-(2-メトキシ-3-ピリジル)エチル]ピペリジン

実施例 169 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.38 (3H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 3.36 (2H, s), 3.95 (2H, s), 5.95 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 7.1, 5.1$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz).

実施例 172

1-[(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-2-ピリジニル)メチル]-4-(2, 3-メチレンジオキシフェネチル)ピペリジン

参考例 19 で得た 1-[(6-ブロモ-2-ピリジル)メチル]-4-(2,

3-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン 316 mg およびカリウム *tert*-ブトキシド 880 mg を *tert*-ブタノールに 5 ml に懸濁し、8 時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を NH フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製分離し標記化合物 96 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.36 (3H, m), 1.54-1.64 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 3.35 (2H, s), 5.93 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.2, 6.8 Hz).

実施例 173

N1-ベンジル-2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2-ピペリジニル]アセトアミド

2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2-ピペリジニル]アセチック アシッド 1.0 g、ベンジルアミン 0.41 ml、WSC 950 mg、HOBt 260 mg を DMF に懸濁し、室温で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール = 10 : 1 ついで 5 : 1) で精製し白色結晶 500 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30-1.42 (2H, m), 1.52-1.85 (4H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.47 (1H, dd, J = 16.4, 4.8 Hz), 2.66-2.73 (1H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.33 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 14.8, 5.2 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 14.8, 6.4 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.2, 2 Hz), 7.24-7.34 (5H, m), 8.02 (1H, dd, J = 4.8, 2 Hz), 8.70 (1H, bs)

実施例 174

N1-(3-フルオロベンジル)-2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジ

ル) メチル] - 2 - ピペリジル] アセトアミド

対応する原料を用い実施例 1 7 3 の方法に準じて標題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30-1.45 (2H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 1.67-1.84 (2H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.51 (1H, dd, J = 16.8, 5.2Hz), 2.69-2.90 (3H, m), 3.35 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.85 (3H, s), 3.97 (1H, d, J = 13.6Hz), 4.28 (1H, dd, J = 14.8, 5.2Hz), 4.52 (1H, dd, J = 14.8, 6.4Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.2, 4.8Hz), 6.90-7.08 (3H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J = 4.8, 2.0Hz), 8.03 (1H, bs)

実施例 1 7 5

N 1, N 1 - ジ (2 - プロピニル) - 2 - [(R) - 1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - ピペリジル] アセトアミド

N 1, N 1 - ジ (2 - プロピニル) - 2 - [(2 R) ヘキサヒドロ - 2 - ピリジニル] アセトアミド 4.4 g、3 - (クロロメチル) - 2 - メトキシピリジン 3.8 g、炭酸カリウム 16.6 g、DMF 50 ml を室温下で一晩攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾去した後有機溶媒を減圧留去し残査をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1 ついで酢酸エチルついで酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) で精製し油状物 640 mg を得た。

[α]_D = +31.8° (C = 0.99, MeOH, 28°C)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.70 (5H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.47-2.84 (1H, m), 2.51 (1H, dd, J = 15.6 Hz, 8.4 Hz), 2.69-2.75 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J = 15.6 Hz, 4.0 Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.42 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.68 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.94 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.33 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz)

実施例 1 7 6

N 1, N 1 - ジ (2 - プロピニル) - 3 - [1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - ピペリジル] プロパンアミド

エチル 3- [1- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -2-ピペリジル] プロパノエート 500 mg、2N-水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、メタノール 2 ml を 60℃ で 2 時間撹拌した。室温に戻した後、1N-塩酸水 4 ml を加え、溶媒を減圧留去した。残渣にエタノールを加え、不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた油状物 500 mg とジプロパギルアミン 170 mg、WSC 450 mg、HOBt 240 mg を DMF に溶かし、室温下で 3 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1 ついで 1 : 1 ついで酢酸エチル）で精製し油状物を 300 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.32-1.52 (4H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.10-2.25 (3H, m), 2.44-2.53 (3H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 3.29 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.83 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.99 (2H, s), 4.30 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 6.8 Hz)

実施例 177

N1- (3-フルオロベンジル) -2- [1- [2- (2-メトキシ-3-ピリジル) エチル] -2-ピペリジル] アセトアミド

2- (2-メトキシ-3-ピリジル) アセトアルデヒド 200 mg、N1- (3-フルオロベンジル) -2- (2-ピペリジル) アセトアミド 400 mg、ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド 440 mg、酢酸 0.12 ml を THF に懸濁し室温で 1 時間撹拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール = 8 : 1 ついで 4 : 1）で精製し黄色油状物 370 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.28-1.75 (6H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 4.4 Hz), 2.57-2.80 (5H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.20 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 5.2 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 6.4 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 5.2 Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 7.01 (1H, dd,

J = 7.6 Hz, 1.0 Hz) 7.22-7.30 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 2.0 Hz), 8.81 (1H, bs)

実施例 178

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 2 - [3 - (2-ピリジル) プロピル] ピペリジン

トリフェニル (2-ピリジルメチル) フォスフォニウム 2 塩酸塩 2.1 g を DMF に溶かし室温撹拌下に *tert*-ブトキシカリウム 1.4 g を加えた。15 分後に 2 - [1 - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 2-ピペリジル] アセトアルデヒド 1.25 g を DMF に溶かした溶液を上記の溶液中に室温撹拌下で滴下し、一晚放置した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1 ついで酢酸エチルついで酢酸エチル-メタノール = 4 : 1) で精製した。得られた褐色油状物 760 mg、塩化チオニル 0.56 ml、エタノール 10 ml を還流下 30 分撹拌した。反応溶液を室温に戻し、2 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残さを NH-シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1 ついで酢酸エチルついで酢酸エチル-メタノール = 4 : 1) で精製した。得られた 350 mg の黄色油状物をエタノール 10 ml に溶かし、Pd-C (含水晶) を 100 mg 加え、常圧撹拌下で 1.5 時間接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去し残さを NH-シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル-メタノール = 4 : 1) で精製し油状物 310 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.28-1.86 (10H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.73-2.82 (3H, m), 3.30 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.77 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.33 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 7.05-7.13 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.55 (1H, ddd, J = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5 Hz)

実施例 179

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-(2-フェニルエチル)ピペリジン

参考例 31 で得られた化合物を原料とし実施例 163 の方法に準じて標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.36-1.46 (1H, m), 1.48-1.64 (3H, m), 1.66-1.98 (4H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.48-2.77 (3H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 3.34 (1H, d, J = 16Hz), 3.85 (1H, d, J = 16.0Hz), 6.32 (1H, dd, J = 6.8, 6.8Hz), 7.13-7.34 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 6.8Hz)

実施例 180

1-[(2-オキソ-1-シクロプロピルメチル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-[3-(2-ピリジル)プロピル]ピペリジン

実施例 178 で得られた 1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-[3-(2-ピリジル)プロピル]ピペリジン 300 mg、(ブロモメチル)シクロプロパン 0.2 ml、炭酸カリウム 610 mg を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 5 ml に懸濁し 80℃ にて 4 時間攪拌した。水を加え 酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し、残渣を NH-シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=2:1 ついで 1:1 ついで酢酸エチル)にて精製し目的物の油状物 150 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.36-0.42 (2H, m), 0.57-0.64 (2H, m), 1.20-1.90 (11H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.72-2.82 (3H, m), 3.29 (1H, d, J = 16.4Hz), 3.75 (1H, d, J = 16.4Hz), 3.81 (2H, d, J = 7.2Hz), 6.19 (1H, dd, J = 6.8Hz, 6.8Hz), 7.05-7.14 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J = 6.8Hz, 2Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 8.48-8.52 (1H, m)

実施例 181

N1-ベンジル-2-[1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-ピペリジル]アセトアミド

実施例 173 で得られた N1-ベンジル-2-[1-[(2-メトキシ-3

ーピリジル) メチル] - 2 - ピペリジニル] アセトアミド 250 mg、塩化チオニル 0.11 ml をエタノール 5 ml に加え 100℃ で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣に希水酸化ナトリウム水溶液をくわえ酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ついで減圧留去し目的物の油状物を 180 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30-1.43 (2H, m), 1.50-1.82 (4H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 14.4Hz), 3.89 (1H, d, J = 14.4Hz), 4.33 (1H, dd, J = 14.8Hz, 2.8Hz), 4.51 (1H, dd, J = 14.8Hz, 2.0Hz), 6.05 (1H, dd, J = 6.8Hz, 6.8Hz), 7.06 (1H, dd, J = 6.8Hz, 2.0Hz), 7.11 (1H, dd, J = 6.8Hz, 2.0Hz), 7.18-7.32 (5H, m), 8.67-8.74 (1H, m)

実施例 182

N1 - (2 - シクロプロピルエチル) - 2 - [1 - [(2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 2 - ピリジニル] アセトアミド

実施例 174 で得られた N1 - (3 - フルオロベンジル) - 2 - [1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - ピペリジニル] アセトアミド 500 mg と 2 N 塩酸水溶液を 90℃ で 3.5 時間攪拌した。室温に戻し 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去し、残さを NH フォームシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル ついで酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) で精製し無色油状物 270 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.32-1.88 (6H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.29 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.94 (1H, d, J = 13.6Hz), 4.30 (1H, dd, J = 15.2, 5.2Hz), 4.51 (1H, dd, J = 15.2, 6.4Hz), 6.11 (1H, dd, J = 6.8, 6.8Hz), 6.85-7.10 (4H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 8.86-8.94 (1H, m)

実施例 183

N1 - (2 - シクロプロピルエチル) - 2 - [1 - [(2 - オキソ - 1, 2 -

ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -2-ピペリジル] アセトアミド

参考例34で得られた2-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル]-2-ピペリジル] アセチック アシッド400mg、2-シクロプロピルエチルアミン200mg、WSC370mg、HOBt100mg、トリエチルアミン0.42ml、DMF10mlを室温で一晩攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状物310mgを塩化チオニル0.23ml、エタノール5mlに加え還流下1時間攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をNHフォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=2:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1ついで4:1）で精製し黄色油状物290mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.08-0.08 (2H, m), 0.35-0.40 (2H, m), 0.58-0.68 (1H, m), 1.30-1.80 (8H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.45-2.53 (1H, s), 2.65-2.74 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.33 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 2.0 Hz)

実施例184

N1-シクロプロピルメチル-2-[1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル]-2-ピペリジル] アセトアミド

対応する原料を用いて実施例183の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.25-0.30 (2H, m), 0.40-0.47 (2H, m), 0.88-1.00 (1H, m), 1.30-1.80 (6H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 2 Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 2.0 Hz), 8.20 (1H, m)

実施例185

N1-(4-フルオロフェニル)-2-[1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒ

ドロー 3-ピリジニル) メチル] - 2-ピペリジル] アセトアミド

対応する原料を用いて実施例 183 の方法に準じて標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30-1.84 (6H, m), 2.49 (1H, dd, J = 16.4Hz, 4.4Hz), 2.57-2.65 (1H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J = 16.4Hz, 4Hz), 4.22 (1H, d, J = 12.8Hz), 6.09 (1H, dd, J = 6.8Hz, 6.8Hz), 6.64 (1H, dd, 6.8Hz, 2.0Hz), 6.81-6.89 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 6.8Hz, 2.0Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 10.68 (1H, s)

実施例 186

N1-(2-ピリジルメチル) - 2-[1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 2-ピペリジル] アセトアミド

対応する原料を用いて実施例 183 の方法に準じて標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30-1.80 (6H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.05-2.63 (1H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.35 (1H, d, J = 14.8Hz, 2.0Hz), 3.92 (1H, d, J = 14.8Hz, 2.0Hz), 4.49 (1H, dd, J = 16.0Hz, 5.2Hz), 4.64 (1H, dd, J = 16.0Hz, 2.0Hz), 6.16 (1H, dd, J = 6.8Hz, 6.8Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 7.22 (1H, dd, 6.8Hz, 2.0Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 6.8Hz, 2.0Hz), 7.58-7.64 (1H, m), 8.47-8.52 (1H, m), 8.86-8.93 (1H, m)

実施例 187

N1-(2-シクロプロピルエチル) - 2-[1-[[1-(シクロプロピルメチル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル] メチル] - 2-ピペリジル] アセトアミド

実施例 183 で得られた N1-(2-シクロプロピルエチル) - 2-[1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 2-ピリジニル] アセトアミド 300mg、(ブロモメチル) シクロプロパン 0.2ml、炭酸カリウム 470mg を N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 5ml に懸濁し 80℃ にて 4 時間攪拌した。水を加え 酢酸エチルで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し、残さを NH-シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=2:1 ついで 1:1 ついで酢

酸エチル) にて精製し目的物の油状物 150mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.02-0.08 (2H, m), 0.37-0.45 (4H, m), 0.58-0.74 (3H, m), 1.20-1.84 (9H, m), 2.02-2.21 (1H, m), 2.49-2.73 (3H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.33 (1H, d, $J = 14.4\text{Hz}$), 3.32-3.43 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.90 (1H, d, $J = 14.4\text{Hz}$), 6.19 (1H, dd, $J = 6.8\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 6.8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J = 6.8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 8.14-8.20 (1H, m)

実施例 188

$N1-(3\text{-フルオロベンジル})-2-[1-[[1-(シクロプロピルメチル)-2\text{-オキソ}-1,2\text{-ジヒドロ}-3\text{-ピリジニル}]メチル]-2\text{-ピペリジル}]アセトアミド$

対応する原料を用いて実施例 187 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.27-0.33 (2H, m), 0.50-0.58 (2H, m), 1.05-1.16 (1H, m), 1.30-1.85 (6H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.55-2.78 (3H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.27 (1H, d, $J = 14.6\text{Hz}$), 3.56-3.70 (2H, m), 3.98 (1H, d, $J = 14.6\text{Hz}$), 4.38 (1H, dd, $J = 15.2, 5.2\text{Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J = 15.2, 6.4\text{Hz}$), 6.09 (1H, dd, $J = 6.8, 6.8\text{Hz}$), 7.00-7.26 (5H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$), 8.98-9.06 (1H, m)

実施例 189

$N1-(4\text{-フルオロフェニル})-2-[1-[[1-(シクロプロピルメチル)-2\text{-オキソ}-1,2\text{-ジヒドロ}-3\text{-ピリジニル}]メチル]-2\text{-ピペリジル}]アセトアミド$

対応する原料を用いて実施例 187 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.30-0.40 (2H, m), 0.56-0.63 (2H, m), 1.15-1.25 (1H, m), 1.30-1.87 (6h, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 15.2, 4.0\text{Hz}$), 2.99-3.06 (1H, m), 3.35 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 3.76 (2H, dd, $J = 7.2, 1.6\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 6.17 (1H, dd, $J = 6.8, 6.8\text{Hz}$), 6.93-7.00 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$) 7.55-

7.63 (2H, m), 10.49 (1H, s)

実施例 190

N1-(2-ピリジルメチル)-2-[1-[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-ピペリジル]アセトアミド

対応する原料を用いて実施例 187 の方法に準じて標記化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.33-1.80 (6H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.40 (1H, m), 3.39 (1H, d, J = 6.8Hz), 3.92 (1H, d, J = 6.8Hz), 4.50 (1H, dd, J = 16.0Hz, 5.2Hz), 4.64 (1H, dd, J = 16.0Hz, 6.0Hz), 5.00 (1H, d, J = 14.4Hz), 5.07 (1H, d, J = 14.4Hz), 6.06 (1H, dd, J = 6.8Hz, 6.8Hz), 7.10-7.35 (9H, m), 7.55 (1H, ddd, J = 7.6Hz, 7.6Hz, 1.6Hz), 8.48-8.52 (1H, m), 8.87-8.93 (1H, m)

実施例 191

N1, N1-ジ(2-プロピニル)-2-[(2R)-1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-ピペリジル]アセトアミド

実施例 175 で得た N1, N1-ジ(2-プロピニル)-2-[(R)-1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-2-ピペリジル]アセトアミド 640 mg と塩化チオニル 0.45 ml をエタノール 20 ml に溶かし 1.5 時間加熱還流した。室温に戻した後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ついで無水硫酸ナトリウムを濾去し酢酸エチルを減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝9：1）にて精製し目的物の油状物 530 mg を得た。

[α]_D = +37.9° (C = 0.23, MeOH, 26°C)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.70 (5H, m), 1.81 (1H, m), 2.22 (1H, s), 2.28 (1H, s), 2.37 (1H, m), 2.53 (1H, dd, J = 15.6 Hz, 8.4 Hz), 2.75 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 15.6 Hz, 4.0 Hz), 3.19 (1H, m), 3.40 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.68 (1H,

d, $J = 16.0$ Hz), 4.16-4.40 (4H, m), 6.32 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)

実施例 192

N1, N1-ジ(2-プロピニル)-2-[(2R)-1-[[1-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル]ヘキサヒドロ-2-ピリジニル]アセトアミド

実施例 95 で得た N1, N1-ジ(2-プロピニル)-2-[(2R)-1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-ピペリジル]アセトアミド 200 mg、(ブromoメチル)シクロプロパン 0.09 ml、炭酸カリ 510 mg を DMF 10 ml に懸濁し 80℃ にて 1.5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾去し酢酸エチルを減圧留去した。残渣を NH フォームシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサノン-酢酸エチル=2:1 ついで 1:1) にて精製し目的物 100 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.35-0.42 (2H, m), 0.57-0.64 (2H, m), 1.19-1.30 (1H, m), 1.40-1.85 (6H, m), 2.21 (1H, s), 2.28 (1H, s), 2.34-2.43 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.69-2.76 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.19 (1H, bs), 3.40 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.75-3.86 (2H, m), 4.18-4.40 (4H, m), 6.20 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)

実施例 193

N1, N1-ジ(2-プロピニル)-2-[(2R)-1-[[1-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル]ヘキサヒドロ-2-ピリジニル]アセトアミド

対応する原料を用いて実施例 192 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.83 (6H, m), 2.21 (1H, s), 2.28 (1H, s), 2.33-2.42 (1H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 2.69-2.76 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.17 (1H, bs), 3.32 (3H, s), 3.39 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 3.64-3.71 (3H, m), 4.06-4.17 (2H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 6.16 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 7.23 (1H, dd,

$J = 6.8\text{Hz}$, 2Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 6.8\text{Hz}$, 2Hz)

実施例 194

*N*1, *N*1-ジ(2-プロピニル)-2-[(2*R*)-1-[[2-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル]ヘキサヒドロ-2-ピリジニル]アセトアミド

対応する原料を用いて実施例 192 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :1.40-1.70 (5H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.21 (1H, s), 2.28 (1H, s), 2.32-2.42 (1H, m), 2.52 (1H, dd, $J = 15.2$, 8.4Hz), 2.68-2.76 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 15.2$, 4.0Hz), 3.20 (1H, bs), 3.38 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 3.66 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 4.17-4.40 (4H, m), 4.62 (2H, q, $J = 8.8\text{Hz}$) 6.25 (1H, dd, $J = 6.6$, 6.8Hz), 7.17 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$)

実施例 195

*N*1, *N*1-ジ(2-プロピニル)-2-[(2*R*)-1-[[1-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル]ヘキサヒドロ-2-ピリジニル]アセトアミド

対応する原料を用いて実施例 192 の方法に準じて標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.40-1.65 (5H, m), 1.74-1.83 (1H, m) 2.20 (1H, s), 2.27 (1H, s), 2.30-2.38 (1H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 15.2$, 9.2Hz), 2.65-2.76 (3H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.38 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 3.80-3.92 (2H, m), 4.17-4.39 (4H, m), 6.13 (1H, dd, $J = 6.8$, 6.8Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 6.8$, 2.0Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 6.8$, 2.0Hz)

実施例 196

*N*1, *N*1-ジ(2-プロピニル)-3-[1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-ピペリジル]プロパンアミド

実施例 176 で得た *N*1, *N*1-ジ(2-プロピニル)-3-[1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2-ピペリジル]プロパンアミド 300 mg、塩化チオニル 0.4 ml、エタノール 5 ml を還流撹拌下 1 時間撹拌し、

一晩放置した。希水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル＝3：1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール＝9：1）で精製し黄色油状物300mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.57 (4H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.30-2.59 (4H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.31 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.20 (2H, s), 4.31 (2H, s), 6.31 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)

実施例 197

$N1, N1$ -ジ(2-プロピニル)-3-[1-[1-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル]-2-ピペリジル]プロパンアミド

$N1, N1$ -ジ(2-プロピニル)-3-[1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-2-ピペリジル]プロパンアミド300mg、シクロプロピルメチルブロミド0.1ml、炭酸カリウム620mg、DMF 5mlを60℃で1時間、80℃で1時間加熱攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をNHフォームシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル＝4：1ついで2：1ついで酢酸エチル）で精製し油状物150mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.35-0.75 (2H, m), 0.57-0.71 (2H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 1.30-1.55 (4H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.15-2.28 (3H, m), 2.43-2.58 (3H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 3.29 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.79 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.22 (2H, s), 4.30 (2H, s), 6.17 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, 2.0 Hz)

実施例 198

N1-(3-フルオロベンジル)-2-[1-[2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)エチル]-2-ピペリジル]アセトアミド

実施例177で得たN1-(3-フルオロベンジル)-2-[1-[2-(2-メトキシ-3-ピリジニル)エチル]-2-ピペリジル]アセトアミド370mg、塩化チオニル0.44ml、エタノール5mlを100℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣に重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、ついで乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去し白色結晶330mgを得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.77 (6H, m), 2.30-2.58 (3H, m), 2.69-2.80 (4H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 5.6 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 6.0 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16-7.26 (3H, m), 8.80-8.86 (1H, m)

実施例199

N1-(3-フルオロベンジル)-2-[1-[2-[1-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]エチル]-2-ピペリジル]アセトアミド

実施例102で得たN1-(3-フルオロベンジル)-2-[1-[2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)エチル]-2-ピペリジル]アセトアミド230mg、シクロプロピルメチルクロリド0.08ml、炭酸カリウム450mg、DMF 5mlを60℃で1時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧留去し、残渣をNHフォームシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=1：1ついで酢酸エチル）で精製し無色油状物180mgを得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.30-0.35 (2H, m), 0.54-0.60 (2H, m), 1.12-1.22 (1H, m), 1.28-1.48 (6H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.45-2.63 (3H, m), 2.67-2.91 (4H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.65-3.77 (2H, m), 4.29 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 5.2 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 15.2 Hz, 5.6 Hz), 6.08 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz),

6.87-7.11 (4H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 8.86 (1H, bs)

実施例 200

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル]-4-[3-(2-チエニル)プロピル]ピペリジン

実施例 77 で得た 1-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-4-[3-(2-チエニル)プロピル]ピペリジン 206 mg より標記化合物 159 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.36 (5H, m), 1.62-1.76 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.87-2.94 (2H, m), 3.46 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 3.3, 1.1 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 5.1, 3.3 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 5.1, 1.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.52 (1H, m).

実施例 201

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(2-メトキシフェノキシ)メチル]ピペリジン

2-メトキシ-3-(クロロメチル)ピリジン 200 mg、4-[(2-メトキシフェノキシ)メチル]ピペリジン 380 mg、炭酸カリウム 235 mg をアセトニトリル 10 ml に加え、室温で 3 時間 15 分攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2) で精製し、標記化合物 359 mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.48 (2H, m), 1.84-1.97 (3H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.94 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.51 (2H s), 3.86 (3H, s), 3.87 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.85-6.94 (5H, m), 7.66 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz)

実施例 202

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(2-フルオロフェノキシ)メチル]ピペリジン

実施例 201 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.36-1.52 (2H, m), 1.86 (3H, br d, $J = 8.8$ Hz), 2.10 (2H, br t, $J = 12.0$ Hz), 2.94 (2H, br d, $J = 8.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.87 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.95 (3H, s), 6.84-6.93 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.04 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.00-7.14 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 203

1 - [(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(2-フルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 201 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.36-1.52 (2H, m), 1.87 (3H, br d, $J = 8.8$ Hz), 2.12 (2H, br t, $J = 10.8$ Hz), 2.92 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.88 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.93 (3H, s), 6.84-6.93 (1H, m), 6.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.00-7.14 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

実施例 204

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェノキシメチル] ピペリジン

実施例 201 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.01-1.12 (2H, m), 1.13-1.36 (3H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.64-1.94 (9H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.94 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.78 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.84 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.95 (3H, s), 6.84-6.92 (5H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 205

1 - [(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (2-シクロヘキシルエチル) フェノキシ] メチル] ピペリジン

実施例 201 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.99 (2H, m), 1.009-1.34 (4H, m), 1.42-1.54 (4H, m), 1.60-1.90 (8H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 2.96 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.80 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.96 (3H, s), 6.80 (1H, d,

J = 7.6 Hz), 6.83-6.90 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.68(1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz)

実施例 206

1-[(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェノキシメチル]ピペリジン

5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド 150 mg、4-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェノキシメチル]ピペリジン 291 mg を 1, 2-ジクロロエタン 5 ml に溶解し、酢酸 0.06 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 214 mg を加え室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、標記化合物 285 mg を微黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.01-1.36 (5H, m), 1.39-1.52 (2H, m), 1.65-1.94 (9H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.92 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.46 (2H, s), 3.78 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.85 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.93 (3H, s), 6.86-6.92 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 207

1-[(2-メトキシ-3-(クロロメチル)ピリジン)メチル]-4-[(E)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン

2-メトキシ-3-(クロロメチル)ピリジン 500 mg、4-[(E)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン 1.04 g、炭酸カリウム 531 mg をアセトニトリル 10 ml に加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えアルミナーシリカゲルで濾過後、溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、標記化合物 961 mg を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.38 (5H, m), 1.52-1.92 (10H, m), 2.10-2.23

(3H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.77 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.96 (3H, s), 6.19 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.80-6.92 (3H, m), 7.15 (1H, dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 208

1-[(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル]ピペリジン

5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド 200 mg、4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル]ピペリジン 263 mg を 1, 2-ジクロロエタン 5 ml に溶解し、酢酸 0.09 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 339 mg を加え室温で 2 時間 30 分攪拌した。反応液を NH-フォームシリカゲルで濾過し、濾液を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、アルミナで濾過後、濾液を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、標記化合物 245 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.69 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 2.10-2.24 (3H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.25 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.01 (1H, ddd, $J = 10.8, 8.0, 1.2$ Hz), 7.07 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.44 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

実施例 209

1-[(5-シアノ-2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル]ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.66 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.12-2.26 (3H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.01 (1H, ddd, $J = 11.2, 8.4, 1.2$ Hz), 7.08 (1H, dt, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, m), 7.45 (1H, dt, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

Hz), 8.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

実施例 2 1 0

1 - [(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2-フルオロフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン

5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサルデヒド 117 mg、4 - [(E) - 2 - (2-フルオロフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン 201 mg を 1, 2-ジクロロエタン 3 ml に溶解し、酢酸 0.06 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 238 mg を加え室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、標記化合物 221 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.69 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 2.11-2.25 (3H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.26 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.01 (1H, ddd, $J = 10.4, 8.0, 1.2$ Hz), 7.07 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.44 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

実施例 2 1 1

1 - [(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [(2-シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 2 0 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03-1.38 (5H, m), 1.52-1.93 (10H, m), 2.12-2.24 (3H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.78 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.93 (3H, s), 6.20 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.15 (1H, dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 2 1 2

1-[(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-クロロフェニル)-1-エテニル]ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.66 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.15 (2H, dt, $J = 2.4, 12.0$ Hz), 2.21 (1H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.17 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.14 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.20 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.51 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 213

1-[(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-メチルフェニル)-1-エテニル]ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.67 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 2.10-2.24 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.89-2.96 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.06 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 16.0, 0.8$ Hz), 7.08-7.18 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 214

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-メチルフェニル)-1-エテニル]ピペリジン

[(2-メチルフェニル)メチル]トリフェニルホスホニウム ブロミド 1.15 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、カリウム *tert*-ブトキシド 288 mg を加え氷冷下、15 分攪拌した。1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 500 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶かした溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 473 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.68 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 1.96-2.22 (3H, m), 2.19 (3/4H s), 2.32 (9/4H, s), 2.86 (1/2H, br d, $J = 7.6$ Hz), 2.99 (3/2H, br d, $J = 12$ Hz), 3.47 (1/2H s), 3.52 (3/2H, s), 3.93 (3/4H s), 3.96 (9/4H, s), 5.55 (1/4H, dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz), 6.05 (3/4H, dd, $J = 15.6, 7.6$ Hz), 6.37 (1/4H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.57 (3/4H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 7.00-7.20 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.63 (1/4H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.67 (3/4H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 8.03-8.09 (1H, m)

実施例 2 1 5

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.80 (4H, m), 2.02-2.20 (11/5H, m), 2.56 (4/5H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.49 (2/5H, s), 3.52 (8/5H, s), 3.94 (3/5H, s), 3.96 (12/5H, s), 5.07 (2H, s), 5.50 (1/5H, dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz), 6.17 (4/5H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.34 (1/5H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.35 (4/5H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.80-6.90 (3H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.20-7.46 (4H, m), 7.65 (1/5H, br d, $J = 6.4$ Hz), 7.67 (4/5H, br d, $J = 6.4$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 1 6

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [[(E) - 2 - (2 - フェニルエチル) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.66 (2H, m), 1.74-1.83 (11/6H, m), 2.01 (1/6H, m), 2.10-2.24 (17/6H, m), 2.36 (1/6H, m), 2.78-3.00 (6H, m), 3.47 (1/3H, s), 3.53 (5/3H, s), 3.53 (1/2H, s), 3.96 (5/2H, s), 5.91 (1/6H, dd, $J = 11.2, 10.0$ Hz), 6.07 (5/6H, dd, $J = 15.6, 6.8$ Hz), 6.46 (1/6H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.64 (5/6H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 7.09-7.24 (6H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.63 (1/5H, br d, $J = 6.8$ Hz), 7.68 (5/6H, br d, $J = 6.8$ Hz), 8.05 (1/5H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz), 8.06 (5/6H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 1 7

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (イソブチルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.02 (6/5H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.05 (24/5H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.48-1.64 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.00-2.22 (19/5H, m), 2.51 (1/5H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 3.48 (2/5H, s), 3.52 (8/5H, m), 3.72 (2/5H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.74 (8/5H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.94 (3/5H, s), 3.96 (12/5H, s), 5.12 (1/5H, dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz), 6.21 (4/5H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.50 (1/5H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.73 (4/5H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.80-6.93 (3H, m), 7.12-7.24 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.65 (1/5H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.67 (4/5H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 8.05 (1/5H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz), 8.06 (4/5H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 1 8

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [3 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98-1.38 (5H, m), 1.49-1.92 (10H, m), 2.03-2.20 (11/4H, m), 2.60 (1/4H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 3.49 (1/2H, s), 3.51 (3/2H, m), 3.74 (1/2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.75 (3/2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.94 (3/4H, s), 3.96 (9/4H, s), 5.49 (1/4H, dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz), 6.17(4/5H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.32 (1/4H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.33 (3/4H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.72-6.93 (4H, m), 7.16-7.28 (1H, m), 7.55 (1/4H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.57 (3/4H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz)

実施例 2 1 9

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (2 - フェニルエトキシ) フェニル]] - 1 - エテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.81 (4H, m), 2.00-2.20 (17/6H, m), 2.48

(1/6H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.09 (1/3H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.13 (5/3H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.48 (1/3H, s), 3.53 (5/3H, s), 3.94 (1/2H, s), 3.96 (5/2H, s), 4.179 (1/3H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.19 (5/3H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.52 (1/6H, dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz), 6.15 (5/6H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.44 (1/6H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.67 (5/6H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.80-6.94 (3H, m), 7.11-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.65 (1/6H, br d, $J = 6.8$ Hz), 7.69 (5/6H, br d, $J = 6.8$ Hz), 8.05 (1/6H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz), 8.06 (5/6H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 2 0

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (フェノキシメチル) フェニル] - 1 - エチニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.78 (4H, m), 1.95-2.20 (17/6H, m), 2.31 (1/6H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.43 (1/3H, s), 3.50 (5/3H, s), 3.93 (1/2H, s), 3.95 (5/2H, s), 5.00 (1/3H, s), 5.07 (5/3H, s), 5.61 (1/6H, dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz), 6.11 (5/6H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.48 (1/6H, dd, $J = 11.6$ Hz), 6.62 (5/6H, dd, $J = 16.0$ Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 6.92-7.02 (2H, m), 7.17-7.36 (5H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.63 (1/6H, br d, $J = 7.2$ Hz), 7.65 (5/6H, br d, $J = 7.2$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 2 1

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (シクロペンチルメチルオキシ) フェニル] - 1 - エテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.44 (2H, m), 1.50-1.73 (8H, m), 1.74-1.91 (11/4H, m), 2.00-2.22 (9/4H, m), 2.39 (3/4H, m), 2.51 (1/4H, m), 2.98 (1/2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 2.95 (3/2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.48 (1/2H, s), 3.52 (3/2H, s), 3.84 (1/2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.85 (3/2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.94 (3/4H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.96 (9/4H, s), 5.51 (1/4H, dd, $J = 12.0, 10.0$ Hz), 6.21 (3/4H, dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz), 6.48 (1/4H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.70 (4/5H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.80-6.94 (3H, m),

7.12-7.23 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.65 (1/4H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.67 (3/4H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.06 (1/4H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz), 8.07 (3/4H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 2 2

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - [2 - (2-シクロヘキシルエチル) フェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85-1.00 (2H, m), 1.10-1.83 (15H, m), 1.65-2.04 (3/4H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 2.32 (1/4H, m), 2.53-2.59 (1/2H, m), 2.60-2.67 (3/2H, m), 2.82-2.88 (1/2H, m), 2.91-2.99 (3/2H, m), 3.46 (1/2H, s), 3.53 (3/2H, s), 3.93 (3/4H, s), 3.96 (9/4H, s), 5.54 (1/4H, dd, $J = 11.2, 10.0$ Hz), 6.04 (3/4H, d, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.44 (1/4H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.60 (3/4H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 7.06-7.22 (3H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.63 (1/4H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.67 (1/4H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.05 (1/4H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz), 8.06 (3/4H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 2 3

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 5-フルオロフェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.97-1.38 (5H, m), 1.48-1.92 (10H, m), 2.01-2.23 (8/3H, m), 2.48 (1/3H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.48 (2/3H, s), 3.52 (4/3H, s), 3.71 (2/3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.72 (4/3H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.94 (1H, s), 3.96 (2H, s), 5.55 (1/3H, t, $J = 11.6$ Hz), 6.20 (2/3H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.43 (1/3H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.67 (2/3H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.71-6.93 (3H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 8.06 (1H, m)

実施例 2 2 4

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2

－（シクロヘキシルメチルオキシ）－４－フルオロフェニル］－１－エテニル］
ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 0.97-1.38 (5H, m), 1.47-1.81 (10H, m), 1.99-2.21 (8/3H, m), 2.43 (1/3H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.47 (2/3H, s), 3.51 (4/3H, s), 3.72 (2/3H, d, J = 6.8 Hz), 3.73 (4/3H, d, J = 6.0 Hz), 3.94 (1H, s), 3.96 (2H, s), 5.50 (1/3H, dd, J = 11.6, 10.0 Hz), 6.12 (2/3H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 6.38 (1/3H, d, J = 11.6 Hz), 6.52-6.66 (8/3H, m), 6.84-6.93 (1H, m), 7.11 (1/3H, t, J = 7.6 Hz), 7.33 (2/3H, dd, J = 8.4, 6.8 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 78.03-8.11 (1H, m)

実施例 2 2 5

１－〔（２－メトキシ－３－ピリジニル）メチル］－４－〔（*E*）－２－〔２
－（シクロヘキシルメチルオキシ）－６－フルオロフェニル］－１－エテニル］
ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.04-1.38 (6H, m), 1.44 (1H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 1.68-1.91 (6H, m), 2.10-2.22 (3H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.78 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.96 (3H, s), 6.48-6.68 (4H, m), 6.88 (1H, dd, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.05 (1H, dt, J = 8.0, 6.4 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz)

実施例 2 2 6

１－〔（２－メトキシ－３－ピリジニル）メチル］－４－〔（*E*）－２－（２
－メトキシ－５－メチルフェニル）－１－エテニル］ ピペリジン シュウ酸塩

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料からフリー体を得、常法に従いシュウ酸塩とし標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.54-1.72 (2H, m), 1.89 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 2.23 (3H, s), 2.30-2.54 (1H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.35 (2H, br d, J = 10.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.10-6.26 (1H, m), 6.62 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J =

7.2, 4.8 Hz), 7.27 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 4.4 Hz)

実施例 2 2 7

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (3-
-ブロモフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 2 2 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.56-1.74 (2H, m), 1.91 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 2.36-2.50 (1H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.35 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.94 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.30-6.48 (2H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.24-7.38 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.4 Hz)

実施例 2 2 8

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2-
- (シクロペンチルオキシ) フェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

2 - (シクロペンチルオキシ) ベンジルホスホン酸 ジエチル 786 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシド 281 mg を加え氷冷下、15 分攪拌した。1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - ピペリジンカルボキサアルデヒド 500 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶かした溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 473 mg を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.48-1.94 (12H, m), 2.00-2.22 (11/4H, m), 2.50 (1/4H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.48 (1/2H, s), 3.52 (3/2H, s), 3.94 (3/4H, s), 3.96 (9/4H, s), 4.78 (1H, m), 5.48 (1/4H, dd, J = 12.0, 10.0 Hz), 6.18 (3/4H, dd, J = 15.6, 7.2 Hz), 6.44 (1/4H, d, J = 12.0 Hz), 6.66 (3/4H, d, J = 15.6 Hz), 6.82-6.92 (11/4H, m), 7.10-7.22 (5/4H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.63-7.52 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m)

実施例 2 2 9

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2-フェノキシフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 2 2 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.44-1.74 (4H, m), 1.98-2.16 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.20 (1H, dd, J = 16, 7.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 16 Hz), 6.84-7.40 (10H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m)

実施例 2 3 0

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル] - 4 - [(E) - 2 - [3 - (シクロペンチルオキシ) フェニルフェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 2 2 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.48-1.96 (12H, m), 2.04-2.18 (14/5H, m), 2.61 (1/5H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 3.50(2/5H s), 3.52 (8/5H, s), 3.94 (3/5H s), 3.96 (12/5H, s), 4.72-4.80 (1H, m), 5.49 (1/5H, dd, J = 11.6, 10.0 Hz), 6.16 (4/5H, dd, J = 15.6, 6.8 Hz), 6.33 (4/5H, d, J = 15.6 Hz), 6.34 (1/5H, d, J = 11.6 Hz), 6.70-6.94 (4H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 8.04-8.08 (1H, m)

実施例 2 3 1

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 2 2 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.48-1.82 (4H, m), 2.00-2.23 (14/5H, m), 2.50 (1/5H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.48(2/5H s), 3.51 (8/5H, s), 3.94 (3/5H, s), 3.95 (12/5H, s), 5.10 (2H, s), 5.55 (1/5H, dd, J = 11.6, 10.0 Hz), 6.18 (4/5H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 6.54 (1/5H, d, J = 11.6 Hz), 6.78 (4/5H, d, J = 16.0 Hz), 6.84-6.97 (3H, m), 7.12-7.24 (2H, m), 7.28-7.48 (5H, m), 7.64 (1/5H, br d, J = 6.8 Hz), 7.66 (4/5H, br d, J = 6.8 Hz), 8.05 (1/5H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 8.06 (4/5H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz)

実施例 2 3 2

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2,5-ジメチルフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 2 2 8 の方法に準じて、対応する原料からフリー体を得、常法に従いシュウ酸塩とし標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.54-1.74 (2H, m), 1.88 (2H, br d, J = 13.2 Hz), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.30-2.50 (1H, m), 2.64-2.90 (2H, m), 3.26 (2H, br d, J = 10.8 Hz), 3.92 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.09 (1H, dd, J = 16.0, 6.8 Hz), 6.57 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.26 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz)

実施例 2 3 3

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル] - 4 - [(E) - 2 - (3,5-ジメチルフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 2 3 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.56-1.74 (2H, m), 1.90 (2H, br d, J = 12.0 Hz), 2.24 (6H, s), 2.30-2.50 (1H, m), 2.90-3.08 (2H, m), 3.35 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.10-6.26 (1H, m), 6.30-6.40 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.01 (2H, s), 7.06-7.14 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.8 Hz)

実施例 2 3 4

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル] - 4 - [(Z) - 4 - [2,3 - (メチレンジオキシ) フェニル] - 1-ブテニル] ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.30-1.46 (4H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.19 (1H m), 2.26-2.42 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.84 (2H, br d, J = 11.6Hz), 3.47(2H s), 3.95 (3H, s), 5.24 (1H, dd, J = 10.4, 9.6 Hz), 5.34 (1H,m), 5.93 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.74 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz)

実施例 2 3 5

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(Z)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン

[[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド 2.355 g、炭酸カリウム 650 mg、18-クラウン-6 (11 mg) をジクロロメタン 5 ml に加え、加熱還流下、1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサアルデヒド 1.000 g をジクロロメタン 10 ml に溶かした溶液を 20 分かけて滴下した。6 時間加熱還流した後、反応液に酢酸エチルを加え、NH-フォームシリカゲルで濾過した。濾液を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、淡黄色油状物 1.047 g を得た。当該油状物を酢酸エチル 20 ml に溶解しジ-*O*-ベンゾイル-D-酒石酸 944 mg でを加え、析出した結晶を濾別した。濾液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。アルミナで濾過し、濾液を減圧下留去し、標記化合物 374 mg を微黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 0.98-1.36 (5H, m), 1.52-1.92 (10H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.94 (3H, s), 5.52 (1H, dd, J = 11.6, 10.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.80-6.94 (3H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.65 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz)

実施例 2 3 6

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-(2,2-ジフェニル-1-エテニル)ピペリジン

実施例 2 1 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.52-1.68 (4H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.14 (1H, m), 2.86 (2H, br d, J = 10.8 Hz), 3.46 (2H s), 3.93 (3H s), 5.92 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.14-7.40 (10H, m), 7.64 (1H, br d, J = 6.8

Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz)

実施例 2 3 7

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [3 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] プロピル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.18-1.34 (4H, m), 1.58-1.62 (5H, m), 2.01 (2H, br t, J = 10.8 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.89 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.48(2H s), 3.94 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz)

実施例 2 3 8

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [5 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] ペンチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.16-1.38 (8H, m), 1.55-1.70 (5H, m), 2.01 (2H, br t, J = 11.6 Hz), 2.56 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.89 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.48 (2H s), 3.93 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz)

実施例 2 3 9

1 - [(6-メチル-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.24-1.38 (3H, m), 1.52-1.59 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.55-2.62 (2H, m), 2.88 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.45 (2H s), 3.92 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.07 (1H, br d, J = 6.8 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.2 Hz)

実施例 2 4 0

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.17 (1H, m), 1.24-1.40 (2H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 1.87-2.02 (4H, m), 2.84 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.04 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 6.8, 4.8$ Hz), 7.14-7.30 (10H, m), 7.62 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 4 1

1 - [(5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 , 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.40 (3H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.86 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.93 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.78 (1H, br d, $J = 1.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 2 4 2

1 - [(5 - メチル - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 , 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.40 (3H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 2.01 (2H, br t, $J = 11.2$ Hz), 2.24 (3H, s), 2.59 (2H, br t, $J = 8.0$ Hz), 2.89 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.45 (2H s), 3.91 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.75 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (1H, br s), 7.84 (1H, br s)

実施例 2 4 3

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (ベン

ジルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.39 (3H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.87 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.85-6.93 (3H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.28-7.46 (5H, m), 7.66 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 4 4

1 - [(5 - フェニル - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.40 (3H, m), 1.52-1.78 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.99 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.75 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

実施例 2 4 5

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (2 - ピペリジノ - 2 - オキソエトキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.38 (2H, m), 1.51-1.78 (11H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.90 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 3.45-3.60 (6H, m), 3.95 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.84-6.95 (3H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.66 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 4 6

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (4 - ピリジニルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.32 (3H, m), 1.45-1.54 (2H, m), 1.57-1.68

(2H, m), 1.99 (2H, br d, J = 10.4 Hz), 2.48-2.55 (2H, m), 2.87 (2H, br d, J = 10.4 Hz), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.74-6.79 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 7.2, 5.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.17-7.34 (3H, m), 7.64 (1H, br d, J = 6.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 8.41-8.46 (2H, m)

実施例 2 4 7

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - [1 - (ジメチルカルバモイル) シクロペンチルオキシ] フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.41 (3H, m), 1.47-1.58 (2H, m), 1.68-1.82 (6H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.38-2.40 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.67 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.66 (1H, br d, J = 6.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz)

実施例 2 4 8

1 - [(5 - クロロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.23-1.39 (3H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.87 (2H, br d, J = 10.8 Hz), 3.48 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.87-6.94 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 7.66 (1H, br s), 7.98 (1H, d, J = 2.0 Hz)

実施例 2 4 9

1 - [(5 - クロロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.40 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.87 (2H, br d, J = 10.8 Hz),

3.44 (2H, s), 3.46 (3H, s), 3.76 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.92 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.89 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 2 5 0

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (ベンジルアミノ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.39 (3H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 2.89 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.70 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 7.2, 5.2 Hz), 7.05-7.14 (2H, m), 7.24-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz)

実施例 2 5 1

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.40 (3H, m), 1.47-1.65 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.75-2.81 (2H, m), 2.89 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.13-7.40 (8H, m), 7.66 (1H, dd, J = 7.2, 1.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz)

実施例 2 5 2

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95-1.08 (2H, m), 1.12-1.42 (5H, m), 1.52-1.86 (11H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.43-2.49 (2H, m), 2.92 (2H, br d, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.60 (1H, dd, J = 1.2, 7.6 Hz),

6.65 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.11 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 5 3

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - [N-(シクロヘキシルメチル) - N-メチルアミノ] フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.81-0.93 (2H, m), 1.08-1.40 (6H, m), 1.44-1.60 (3H, m), 1.61-1.78 (6H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.65 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.68-2.74 (2H, m), 2.90 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.01 (1H, dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.08-7.20 (3H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 5 4

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.38 (5H, m), 1.60-1.90 (10H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.76 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.97 (3H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.86-6.94 (2H, m), 7.15 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.21 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 5 5

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-フェノキシフェニル) エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料からフリー体を得、常法に従いシュウ酸塩とし標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.20-1.50 (3H, m), 1.40-1.55 (2H, m), 1.75

(2H, br d, $J = 12.8$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 3.18 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.89 (3H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04-7.18 (3H, m), 7.23 (1H, dt, $J = 1.4, 7.6$ Hz), 7.35 (3H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz)

実施例 2 5 6

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-メチルフェニル) エチル] ピペリジン

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2-メチルフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン 473 mg をエタノール 10 ml に溶解し、10%パラジウム-カーボン粉末(含水晶) 100 mg を加え、水素雰囲気下常圧、室温で1時間30分撹拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下留去し標記化合物 465 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.42 (2H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 1.66-1.84 (3H, m), 2.06 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.56-2.64 (2H, m), 2.92 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz), 7.06-7.16 (4H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 4.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 5 7

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [4 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] ブチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.39 (6H, m), 1.55-1.68 (4H, m), 1.72 (1H, m), 2.00 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.57 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.88 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 5 8

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (トリフオロメトキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.45 (3H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.73 (2H, br d, $J = 9.6$ Hz), 2.04 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 2.91 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 7.14-7.32 (3H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 5 9

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (シクロペンチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.38(3H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.55-1.94 (10H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.90 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.50(2H, s), 3.95 (3H, s), 4.77 (1H, m), 6.78-6.90(3H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.66 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 6 0

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.38(3H, m), 1.52-1.95 (12H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.90 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.75 (1H, m), 6.66-6.76 (3H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.66 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 6 1

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (3-ピリジニル) フェニル] エチル] ピペリジン

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (3-ブロモフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン 0.3 g と 3-ピリジンボロン酸 0.3 g をメタノール 50 ml に溶かし、炭酸ナトリウム水溶液 0.3 ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 0.1 g を加え窒素気流下 3 時

間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色油状物 0.3 g を得た。当該油状物を実施例 2 5 6 の方法に準じて、標記化合物 0.3 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.44 (3H, m), 1.44-1.80 (2H, m), 1.60-1.84 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.49 (2H, s) 3.94 (3H, s), 6.84-6.90 (1H, m), 7.18-7.30 (1H, m), 7.32-7.44 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

実施例 2 6 2

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[3-[(テトラヒドロピラン-2-イル)メチルオキシ]フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10-2.00 (15H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.40-4.10 (5H, m), 3.96 (3H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.42-7.52 (1H, m), 7.62-7.72 (1H, m), 8.06-8.16 (1H, m)

実施例 2 6 3

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-[(テトラヒドロピラン-2-イル)メチルオキシ]フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.40 (3H, m), 1.40-2.00 (10H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.90 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.49 (2H, s) 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.93-4.10 (2H, m), 6.78-6.92 (3H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 6 4

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.38(3H, m), 1.52-1.76 (4H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.76-6.83 (3H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.28-7.46 (5H, m), 7.66 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz)

実施例 2 6 5

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[[2-(2-フェニルエチル)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.40(3H, m), 1.48-1.56 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 2.84-2.94 (6H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 7.11-7.33 (9H, m), 7.66 (1H, br d, $J = 7.2$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz)

実施例 2 6 6

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.40 (8H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.65-1.90 (8H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.74 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.95 (3H, s), 6.78-6.90 (3H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.66 (1H, br d, $J = 7.6$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 6 7

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(イソブチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.04 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.26-1.38 (3H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.99-2.15 (3H, m), 2.60-2.67 (2H, m),

2.86-2.94 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.72 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.95 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.82-6.90 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.66 (1H, br dd, $J = 7.2$, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8$, 2.0 Hz)

実施例 2 6 8

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [3 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98-1.11 (2H, m), 1.14-1.38 (6H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.62-1.91 (8H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.73 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.94 (3H, s), 6.68-6.76 (3H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 5.2$, 7.6 Hz), 7.17 (1H, m), 7.65 (1H, br dd, $J = 7.2$, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2$, 2.0 Hz)

実施例 2 6 9

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.70 (5H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.90 (2H, br d, $J = 10.4$ Hz), 3.45 (3H, t), 3.48 (2H, s), 3.64-3.80 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.80-6.92 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.42-7.74 (3H, m), 8.02-8.08 (1H, m)

実施例 2 7 0

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (2 - フェニルエトキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.36 (3H, m), 1.43-1.51 (2H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.26 (2H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.78-6.90 (3H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.19-7.36 (5H, m), 7.67 (1H, br d, $J = 7.2$ Hz), 8.06 (1H, dd,

$J = 5.2, 2.0 \text{ Hz}$)

実施例 2 7 1

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (フェノキシメチル) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 1.25-1.39 (3H, m), 1.54-1.78 (4H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.65-2.73 (2H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 7.6, 5.2 \text{ Hz}$), 6.95-7.01 (2H, m), 7.18-7.34 (6H, m), 7.42 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, br d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0 \text{ Hz}$)

実施例 2 7 2

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (シクロペンチルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 1.24-1.45 (5H, m), 1.49-1.88 (10H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.37 (1H, septet, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 2.58-2.66 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.82 (2H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 6.78-6.90 (3H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0 \text{ Hz}$)

実施例 2 7 3

1 - [(2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [(2-シクロヘキシルエチル) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 0.89-1.01 (2H, m), 1.10-1.56 (10H, m), 1.62-1.83 (8H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.56-2.63 (4H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 6.8, 4.8 \text{ Hz}$), 7.08-7.16 (4H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0 \text{ Hz}$), 8.06 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0 \text{ Hz}$)

実施例 2 7 4

1 - [(2-メトキシ-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2, 5-ジメチ

ルフェニル) エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 2 5 6 の方法に準じて、対応する原料からフリー体を得、常法に従いシュウ酸塩とし標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.30-1.55 (5H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 8.20-8.25 (1H, m)

実施例 2 7 5

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 2 7 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.30-1.55 (5H, m), 1.84 (2H, br d, $J = 12.8$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.26 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.79 (3H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 8.25 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz)

実施例 2 7 6

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 2 7 4 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.30-1.55 (5H, m), 1.87 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.24-8.30 (1H, m)

実施例 2 7 7

1 - [[5 - (3 - ピリジニル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル] メチル] - 4 - [2 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 6 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.41 (3H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.70-1.80

(2H, m), 2.07 (2H, br t, $J = 10.4$ Hz), 2.56-2.64 (2H, m), 2.93 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.15 (2H, s), 4.00 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.75 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.38 (1H, ddd, $J = 8.0, 4.8, 1.2$ Hz), 7.85 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.4, 1.6$ Hz), 7.92 (1H, br s), 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.82 (1H, dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz)

実施例 278

1 - [[5 - (4 - ピリジニル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル] メチル] - 4 - [2 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.41 (3H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 1.68-1.82 (2H, m), 2.07 (2H, br t, $J = 11.2$ Hz), 2.56-2.64 (2H, m), 2.92 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 4.01 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.75 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.97 (1H, br s), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.63-8.69 (2H, m)

実施例 279

1 - [(5 - クロロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.40 (3H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.04 (2H, br t, $J = 10.8$ Hz), 2.66 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.87 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.96-7.08 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 280

1 - [(5 - クロロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.40 (7H, m), 1.49-1.60 (2H, m), 1.62-1.91 (9H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.44 (2H, s),

3.75 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.92 (3H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.85 (1H, dt, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.09-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 281

1 - [(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (イソブチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.05 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.24-1.40 (3H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.00-2.19 (3H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.72 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.92 (3H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 282

1 - [(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (2-フェニルエチル) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.26-1.42 (3H, m), 1.39-1.56 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.84-2.95 (6H, m), 3.44 (2H, s), 3.92 (3H, s), 7.12-7.34 (9H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 283

1 - [(5 - (メチルスルフォニル) - 2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 206 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.04-1.40 (8H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.64-1.90 (8H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.75 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.04 (3H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.85 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 2 8 4

1 - [(4 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 , 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 0 1 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.20-1.39 (3H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 2.00 (2H, br t, J = 11.2 Hz), 2.54-2.64 (2H, m), 2.92 (2H, br d, J = 12.0 Hz), 3.53 (2H, s), 3.86 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.41 (1H, s)

実施例 2 8 5

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン 4 6 5 m g をエタノール 1 0 m l に溶解し、4 N - 塩化水素 - メタノール溶液 1 . 7 5 m l を加え 3 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を酢酸エチルから再結晶し標記化合物 3 4 4 m g を白色針状晶として得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.30-1.42 (3H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, br d, J = 9.2 Hz), 2.10 (2H, br t, J = 10.4 Hz), 2.30 (3H, s), 2.56-2.64 (2H, m), 2.95 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.48 (2H, s), 6.33 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.06-7.18 (4H, m), 7.37 (1H, br d, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, br d, J = 6.0 Hz)

実施例 2 8 6

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [4 - [2 , 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] ブチル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.18-1.40 (7H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 2.06 (2H, t, J = 10.4 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.92 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.47 (2H, s),

5.93 (2H, s), 6.34 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.75 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, m), 7.53 (1H, br d, J = 6.8 Hz)

実施例 2 8 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [3 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] プロピル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.35 (4H, m), 1.48-1.53 (5H, m), 2.08 (2H, br t, J = 10.4 Hz), 2.56 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.92 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.48 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.34 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, m), 7.54 (1H, br d, J = 6.4 Hz)

実施例 2 8 8

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [5 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] ペンチル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.16-1.36 (8H, m), 1.56-1.90 (5H, m), 2.07 (2H, br t, J = 10.0 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.92 (2H, br d, J = 10.8 Hz), 3.48 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38 (1H, m), 7.54 (1H, br d, J = 6.0 Hz)

実施例 2 8 9

1 - [(6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2, 3 - (メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.38 (3H, m), 1.53-1.60 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.55-2.62 (2H, m), 2.93 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.45 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.07 (1H, br d, J = 6.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.6,

1.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, br d, J = 6.8 Hz)

実施例 290

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-(2, 2-ジフェニルエチル)ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.20 (1H, m), 1.30-1.42 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.94-2.04 (4H, m), 2.88 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.43 (2H, s), 4.04 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.31 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.21-7.30 (8H, m), 7.34 (1H, br d, J = 5.2 Hz), 7.54 (1H, br d, J = 6.4 Hz)

実施例 291

1-[(5-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.44 (3H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.95 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.57 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48 (1H, br s), 7.94 (1H, br s)

実施例 292

1-[(5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.41 (3H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.08 (2H, br t, J = 11.2 Hz), 2.11 (3H, s), 2.56-2.64 (2H, m), 2.94 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.46 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.76 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.17 (1H, br s), 7.39 (1H,

br s)

実施例 2 9 3

1 - [(5-フェニル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2, 3-(メチレンジオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.25-1.44 (3H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 2.14 (2H, br t, J = 10.8 Hz), 2.56-2.64 (2H, m), 3.00 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.58 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, m), 7.40-7.50 (5H, m), 7.70 (1H, br s), 7.87 (1H, br s)

実施例 2 9 4

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (2-ピペリジノ-2-オキソエトキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.30-1.40 (2H, m), 1.46-1.81 (11H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.43-3.60 (6H, m), 4.68 (2H, s), 6.35 (1H, m), 6.83-6.95 (2H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.58 (1H, m)

実施例 2 9 5

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (4-ピリジニルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.18-1.32 (3H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 2.02 (2H, br d, J = 10.4 Hz), 2.48-2.56 (2H, m), 2.88 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.44 (2H, s), 6.32 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.74-6.80 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.18-7.32 (3H, m), 7.35 (1H, br d, J = 6.0 Hz), 7.52 (1H, br d, J = 6.0 Hz), 8.42-8.46 (2H, m)

実施例 2 9 6

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-
- [2-[1-(ジメチルカルバモイル)シクロペンチルオキシ]フェニル]
エチル]ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.28-1.43 (3H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.70-1.82 (6H, m), 2.06-2.21 (4H, m), 2.38-2.50 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.96 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.09 (3H, s), 3.50 (2H, s), 6.34 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.37 (1H, m), 7.56 (1H, br d, J = 5.6 Hz)

実施例 297

1-[[5-(3-ピリジニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリ
ジニル]メチル]-4-[2-[2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル]エ
チル]ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.28-1.43 (3H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.14 (2H, br t, J = 10.8 Hz), 2.56-2.64 (2H, m), 2.88 (2H, br d, J = 10.8 Hz), 3.58 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 8.0, 5.2, 0.8 Hz), 7.74 (1H, br s), 7.78 (1H, ddd, J = 8.0, 2.4, 1.6 Hz), 8.84 (1H, br s), 8.58 (1H, dd, J = 5.2, 1.6 Hz), 8.76 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz)

実施例 298

1-[[5-(4-ピリジニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリ
ジニル]メチル]-4-[2-[2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル]エ
チル]ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.30-1.44 (3H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 2.15 (2H, br t, J = 10.0 Hz), 2.57-2.64 (2H, m), 2.99 (2H, br d, J = 11.2

Hz), 3.58 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38-7.73 (2H, m), 7.73-7.73 (2H, m), 8.63-8.68 (2H, m)

実施例 299

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.23-1.39 (3H, m), 1.53-1.62 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.09 (2H, br t, J = 10.8 Hz), 2.65-2.72 (2H, m), 2.88 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.51 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.88-6.93 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.29-7.46 (6H, m), 7.77 (1H, br s)

実施例 300

1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[3-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 0.98-1.11 (2H, m), 1.14-1.42 (6H, m), 1.53-1.62 (2H, m), 1.65-1.92 (8H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.74 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.36 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.68-6.77 (3H, m), 7.17 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.36 (1H, br d, J = 6.0 Hz), 7.58 (1H, br d, J = 6.4 Hz)

実施例 301

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.05-1.43 (9H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.66-1.90 (7H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 2.94 (2H, br d, J = 10.4 Hz), 3.56 (2H, s), 3.75 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.85 (1H, dt, J =

8.0, 1.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, br s)

実施例 302

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン シュウ酸塩

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン 226 mg をエタノール 4 ml に溶解し、4 N-塩化水素-メタノール溶液 1 ml を加え 1 時間 30 分加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をエタノールに溶解しシュウ酸 49 mg、酢酸エチルを加え、析出物を濾取し標記化合物 229 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.05-1.35 (6H, m), 1.35-1.55 (4H, m), 1.62-1.90 (8H, m), 2.56 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.23-3.36 (2H, m), 3.77 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.00 (2H, s), 6.29 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.83 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.52 (1H, br d, J = 6.4 Hz), 7.68 (1H, br d, J = 6.0 Hz)

実施例 303

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン シュウ酸塩

実施例 302 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.20-1.38 (3H, m), 1.44-1.80 (10H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.49 (2H, br s), 3.64 (2H, br s), 4.78 (1H, br t, J = 6.0 Hz), 6.23 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.66-6.75 (3H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, br d, J = 5.2 Hz), 7.53 (1H, br d, J = 5.2 Hz)

実施例 304

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.30-1.44 (5H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.60 (2H, br t, $J = 7.6$ Hz), 2.83 (2H, m), 3.24 (2H, br d, $J = 8.8$ Hz), 3.98 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 7.38-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 6.4, 1.2$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 6.4, 1.2$ Hz)

実施例 3 0 5

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.32-1.58 (5H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.28 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.98 (2H, br s), 5.08 (2H, s), 6.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.76-6.88 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.24-7.46 (5H, m), 7.52 (1H, br d, $J = 6.4$ Hz), 7.67 (1H, br d, $J = 6.4$ Hz)

実施例 3 0 6

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (2-フェニルエチル) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.34-1.58 (3H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.57 (2H, br t, $J = 8.0$ Hz), 2.74-2.92 (6H, m), 3.26 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.94 (2H, br s), 6.29 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.08-7.33 (9H, m), 7.50 (1H, br d, $J = 2.4$ Hz), 7.66 (1H, br d, $J = 6.4$ Hz)

実施例 3 0 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (シクロペンチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.32-1.50(5H, m), 1.55-1.76 (6H, m), 1.78-1.93 (4H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.82 (2H, br s), 3.26 (2H m), 3.95 (2H, br s), 4.83 (1H, br t, $J = 5.6$ Hz), 6.28 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 7.66 (1H, br d, $J = 6.4$ Hz)

実施例 3 0 8.

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (イソブチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.01 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.26-1.40 (3H, m), 1.42-1.51 (2H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 3.06 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.64 (2H, br s), 3.72 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.23 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.40 (1H, br dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 5.2$ Hz)

実施例 3 0 9

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (2-フェニルエトキシ) フェニル)] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.28-1.44 (5H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.28 (2H, m), 4.00 (2H, br s), 4.18 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.31 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, br d, $J = 5.6$ Hz)

実施例 3 1 0

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (フェノキシメチル) フェニル)] エチル] ピペリジンシュウ酸

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.32-1.58 (5H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.98 (2H, br s), 5.08 (2H, s), 6.29 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.99-7.04 (2H, m), 7.18-7.24 (5H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.66 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz)

実施例 3 1 1

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (シクロペンチルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.28-1.67 (11H, m), 1.73-1.86 (4H, m), 2.31 (1H, septet, $J = 7.3$ Hz), 2.52-2.58 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.83 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.84 (2H, br s), 6.26 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.82 (1H, dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 6.4, 1.2$ Hz), 7.61 (1H, br d, $J = 5.6$ Hz)

実施例 3 1 2

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-シクロヘキシルエチル) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 0.87-0.99 (2H, m), 1.10-1.79 (16H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.51-2.60 (4H, m), 2.92 (2H, br s), 3.34 (2H, br s), 4.04 (2H, br s), 6.03 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.06-7.16 (4H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz), 7.69 (1H, br d, $J = 10.0$ Hz)

実施例 3 1 3

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (ベンジルアミノ) フェニル] エチル] ピペリジン 2 塩酸塩

1 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (ベンジルアミノ) フェニル] エチル] ピペリジン 294 mg をエタノール 8 ml に溶解し、4 N - 塩化水素 - メタノール溶液 3 ml を加え 3 時間加熱還流した。放冷後、析出物を濾取しエタノールから再結晶し標記化合物 273 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.42-1.58 (4H, m), 1.61-1.76 (1H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 2.95 (2H, br t, $J = 11.6$ Hz), 3.28 (2H, br d, $J = 12.4$ Hz), 4.06 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.31 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.53 (1H, m), 6.63 (1H, m), 6.94 (1H, br t $J = 7.6$ Hz), 7.00 (1H, br d, $J = 7.2$ Hz), 7.18-7.37 (5H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz)

実施例 3 1 4

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.36-1.61 (5H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.68-2.76 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.28 (2H, br d, $J = 9.6$ Hz), 3.98 (2H, s), 4.00 (2H, s), 6.29 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.01 (1H, dt, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (1H, dt, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 7.12-7.28 (4H, m), 7.30-7.36 (4H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz)

実施例 3 1 5

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] フェニル] エチル] ピペリジン 2 塩酸塩

実施例 3 1 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93-1.06 (2H, m), 1.10-1.26 (3H, m), 1.46-1.66 (5H, m), 1.66-1.81 (4H, m), 1.82-1.96 (4H, m), 2.67 (2H, m), 2.90-3.04 (2H, m), 3.00 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.34-3.42 (2H, m), 4.06 (2H, s), 6.31 (1H, t, $J = 6.8$ Hz),

7.06-7.42 (4H, m), 7.54 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz)

実施例 3 1 6

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - [N-(シクロヘキシルメチル) - N-メチルアミノ] フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.03-1.34 (5H, m), 1.63-2.00 (10H, m), 3.04-3.18 (3H, m), 3.42 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 3.78 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.08 (2H, s), 6.30 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.91 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.13 (1H, br d, J = 6.8 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz)

実施例 3 1 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 0.80-0.92 (2H, m), 1.08-1.23 (3H, m), 1.37-1.56 (6H, m), 1.57-1.70 (3H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.62 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.62-2.70 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.26-3.38 (2H, m), 4.04 (2H, s), 6.29 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz)

実施例 3 1 8

1 - [(5-(メチルスルフォニル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン

1 - [(5-(メチルスルフォニル) - 2-メトキシー-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン 138 mg をエタノール 10 ml に溶解し、塩化チオニル 1 ml を加え 2 時間 30 分加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、析出

物を濾取し、標記化合物 127 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.45 (8H, m), 1.53-1.61 (2H, m), 1.67-1.90 (8H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.92 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.76 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.86 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.15 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, br d, $J = 2.4$ Hz), 8.35 (1H, br m)

実施例 319

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2,3-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 318 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.08-1.23 (3H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.24 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.64-6.76 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.50 (1H, s)

実施例 320

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン

実施例 318 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.00-1.26 (3H, m), 1.40-1.54 (2H, m), 1.67 (2H, br d, $J = 9.6$ Hz), 1.94 (2H, br t, $J = 10.4$ Hz), 2.60 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.77 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.24 (2H, s), 7.06-7.13 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.27 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

実施例 321

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

実施例 318 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.10-1.25 (3H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.67

(2H, br d, $J = 8.8$ Hz), 1.95 (2H, br t, $J = 10.8$ Hz), 2.54 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.76 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.24 (2H, s), 3.31 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.06-7.14 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 3 2 2

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2, 5-ジメチルフェニル) エチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.36 (3H, m), 1.32-1.46 (2H, m), 1.72 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 2.03 (1H, br s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.51 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.85 (2H, br d, $J = 10.4$ Hz), 3.20-3.42 (2H, m), 6.18 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.92 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 6.0$ Hz)

実施例 3 2 3

1 - [(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (イソブチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

1 - [(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (イソブチルオキシ) フェニル] エチル] ピペリジン 443 mg をエタノール 10 ml に溶解し、塩化チオニル 0.5 ml を加え 3 時間加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をエタノールに溶解しシュウ酸 99 mg を加え、析出物を濾取し標記化合物 382 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.01 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.24-1.42 (3H, m), 1.43-1.51 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 3.08 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.64 (2H, br s), 3.73 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.83

(1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 3 2 4

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (3, 5-ジメチルフェニル) エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.48 (5H, br s), 1.84 (2H, br d, J = 9.2 Hz), 2.22 (6H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 6.29 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.79 (3H, s), 7.53 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz)

実施例 3 2 5

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-メトキシ-5-メチルフェニル) エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.45 (5H, br s), 1.86 (2H, br d, J = 10.4 Hz), 2.20 (3H, s), 2.44-2.54 (2H, m), 2.93 (2H, br s), 3.24-3.40 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.30 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.94 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 5.2 Hz)

実施例 3 2 6

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [2 - (トリフオロメトキシ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.34-1.60 (5H, br s), 1.86 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.94 (2H, br s), 3.24-3.44 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.30 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.28-7.40 (3H, m), 7.38-7.48 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.6 Hz)

実施例 3 2 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2

－ [2 － (3 －ピリジニル) フェニル] エチル] ピペリジン 2 シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.34-1.65 (5H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m) 3.95-4.10 (2H, m), 6.28 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz), 7.40-7.60 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.00-8.10 (1H, m), 8.55 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)

実施例 3 2 8

1 － [(2 －オキソ－1, 2 －ジヒドロ－3 －ピリジニル) メチル] － 4 － [2 － [3 － [(テトラヒドロピラン－2 －イル) メチルオキシ] フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.20-1.60 (9H, m), 1.62 (1H, br d, $J = 12.4$ Hz), 1.70-1.90 (3H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m) 3.20-3.43 (3H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.75-3.95 (3H, m), 4.02 (2H, s), 6.27 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.66-6.80 (3H, m), 7.14 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 6.0$ Hz)

実施例 3 2 9

1 － [(2 －オキソ－1, 2 －ジヒドロ－3 －ピリジニル) メチル] － 4 － [2 － [2 － [(テトラヒドロピラン－2 －イル) メチルオキシ] フェニル] エチル] ピペリジン

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.25-1.55 (9H, m), 1.64 (1H, br d, $J = 12.0$ Hz), 1.75-1.93 (3H, m), 2.53 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.20-3.43 (3H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 3.83-3.93 (3H, m), 4.03 (2H, s), 6.28 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.82 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz), 7.64-7.72 (1H, m)

実施例 3 3 0

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-メトキシエトキシ) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.50 (5H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.46-2.56 (2H, m), 2.80-2.98 (2H, m), 3.20-3.38 (2H, m) 3.30 (3H, s), 3.64 (2H, t, $J = 4.0$ Hz), 4.02 (2H, s), 4.06 (2H, t, $J = 4.0$ Hz), 6.28 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.66-7.76 (1H, m)

実施例 3 3 1

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (2-フェノキシフェニル) エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.25-1.60 (5H, m), 1.78 (2H, br d, $J = 12.8$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.66-2.95 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 4.02 (2H, s), 6.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.84-6.92 (3H, m), 7.08 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.13 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.30-7.40 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 6.0$ Hz)

実施例 3 3 2

1 - [(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (2-フェニルエチル) フェニル] エチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.25-1.48 (5H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.06 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 3.65 (2H, br s), 6.98-7.32 (9H, m), 7.58 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 3 3 3

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - (2,

2-ジフェニル-1-エテニル) ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.76 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.90 (2H, br d, $J = 10.4$ Hz), 3.46 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.33 (1H, br t, $J = 6.4$ Hz), 7.14-7.40 (11H, m), 7.55 (1H, m)

実施例 334

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル] ピペリジン

1-[(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] -4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル] ピペリジン 245 mg をエタノール 8 ml に溶解し、4 N-塩化水素-メタノール溶液 7 ml を加え 7 時間加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物にエーテルを加え結晶化させ標記化合物 116 mg を微黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.68 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.18-2.30 (3H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.56 (2H, s), 6.24 (1H, dd, $J = 7.2, 16.0$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.01 (1H, ddd, $J = 10.8, 8.4, 1.6$ Hz), 7.08 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.73 (1H, br s)

実施例 335

1-[(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル] ピペリジン

1-[(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジニル) メチル] -4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル] ピペリジン 221 mg をエタノール 12 ml に溶解し、4 N-塩化水素-メタノール溶液 12 ml を加え 11 時間加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた

油状物にエーテルを加え結晶化させ標記化合物 176 mg を微桃色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.69 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.20-2.31 (3H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.60 (2H, s), 6.23 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.02 (1H, ddd, $J = 10.8, 8.0, 1.2$ Hz), 7.08 (1H, dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz), 7.44 (1H, dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.72 (1H, br m)

実施例 336

1 - [(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2-クロロフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.69 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.18-2.34 (3H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.55 (2H, s), 6.15 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.20 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.69 (1H, br s)

実施例 337

1 - [(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - (2-メチルフェニル) - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 285 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.68 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.16-2.29 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.94-3.02 (2H, m), 3.54 (2H, s), 6.04 (1H, dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 16.0, 0.8$ Hz), 7.09-7.19 (3H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.69 (1H, br s)

実施例 338

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E)

－ 2 － [2 － (ベンジルオキシ) フェニル] － 1 － エテニル] ピペリジン シ
ユウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.58-1.78 (4H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.40 (7/8H, m), 2.64 (1/8H, m), 2.82-3.05 (2H, m), 3.20-3.42 (2H, m), 4.01 (2H, br s), 5.12 (1/4H, s), 5.14 (7/4H, s), 6.18-6.28 (1H, m), 6.30 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1/8H, d, J = 11.6 Hz), 6.72 (7/8H, d, J = 16.0 Hz), 6.89-7.04 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.18-7.55 (8H, m), 7.66 (1/8H, br d, J = 5.2 Hz), 7.69 (7/8H, br d, J = 5.2 Hz)

実施例 3 3 9

1 － [(2 － オキソ － 1 , 2 － ジヒドロ － 3 － ピリジニル) メチル] － 4 － [(E)
－ 2 － [(2 － フェニルエチル) フェニル] － 1 － エテニル] ピペリジン シ
ユウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.60-1.78 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.52-3.04 (6H, m), 3.21 (2/7H, br d, J = 11.2 Hz), 3.34 (12/7H, br d, J = 11.2 Hz), 3.92 (2/7H, br s), 4.00 (12/7H, br s), 6.06-6.16 (1H, m), 6.27 (1/7H, t, J = 6.8 Hz), 6.30 (6/7H, t, J = 6.8 Hz), 6.57 (1/7H, d, J = 11.2 Hz), 6.68 (6/7H, d, J = 16.0 Hz), 7.10-7.32 (9H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.49 (1/7H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.52 (6/7H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.62 (1/7H, br d, J = 6.8 Hz), 7.68 (6/7H, dd, J = 6.8, 1.6 Hz)

実施例 3 4 0

1 － [(2 － オキソ － 1 , 2 － ジヒドロ － 3 － ピリジニル) メチル] － 4 － [(E)
－ 2 － [2 － (イソブチルオキシ) フェニル)] － 1 － エテニル] ピペリジン シ
ユウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 0.97 (3/2H, d, J = 6.8 Hz), 1.01 (9/2H, d, J = 6.8 Hz), 1.58-1.94 (4H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.40 (1/4H, m), 2.66 (3/4H, m),

2.94 (2H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.74 (1/2H, d, J = 6.8 Hz), 3.76 (3/2H, d, J = 6.8 Hz), 3.92-4.05 (2H, m), 6.20-6.33 (2H, m), 6.48 (1/4H, d, J = 11.6 Hz), 6.64 (3/4H, d, J = 16.0 Hz), 6.86-6.99 (2H, m), 7.15-7.29 (5/4H, m), 7.44 (3/4H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.50 (1/4H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.52 (3/4H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.65 (1/4H, br d, J = 6.4 Hz), 8.06 (3/4H, br d, J = 6.4 Hz)

実施例 3 4 1

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (シクロペンチルメチルオキシ) フェニル] - 1-エテニル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.12-1.96 (13H, m), 2.12-2.54 (1H, m), 2.64 (1/4H, m), 2.80-3.02 (7/4H, m), 3.08-3.39 (2H, m), 3.82 (1/2H, d, J = 6.8 Hz), 3.83 (3/2H, d, J = 6.8 Hz), 4.00 (2H, m), 5.45(1/4H, dd, J = 12.0, 10.0 Hz), 6.20-6.35 (7/4H, m), 6.45 (1/4H, d, J = 12.0 Hz), 6.62 (3/4H, d, J = 15.6 Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.15-7.30 (7/4H, m), 7.42 (5/4H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (1/4H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.52 (3/4H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.64 (1/4H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 7.65 (3/4H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz)

実施例 3 4 2

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - [2 - (2-シクロヘキシルエチル) フェニル] - 1-エテニル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 0.85-0.98 (2H, m), 1.07-1.29 (4H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 1.57-1.76 (7H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.33 (1/7H, m), 2.43 (6/7H, m), 2.51-2.56 (2/7H, m), 2.58-2.64 (12/7H, m), 3.19-3.27 (2/7H, m), 3.27-3.38 (12/7H, m), 3.92 (2/7H, s), 4.00 (12/7H, s), 6.05-6.14 (1H, m), 6.27 (1/7H, t, J = 6.4 Hz), 6.30 (6/7H, t, J = 6.4 Hz), 6.53 (1/7H, d, J = 11.6 Hz), 6.62 (6/7H, d, J = 15.2 Hz), 7.07-7.22 (3H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.49 (1/7H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz),

7.52 (6/7H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 7.63 (1/7H, dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz), 7.69 (6/7H, dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz)

実施例 3 4 3

1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン シュウ酸塩

1-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン 961 mg をエタノール 16 ml に溶解し、4N-塩化水素-メタノール溶液 4 ml を加え 3 時間加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をエタノールに溶解しシュウ酸 207 mg、酢酸エチルを加え、析出物を濾取し標記化合物 765 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.02-1.34 (5H, m), 1.57-1.93 (10H, m), 2.39 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.29 (2H, br d, $J = 9.6$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (2H, s), 6.19-6.32 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 6.88 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.18 (1H, dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 7.67 (1H, br d, $J = 5.6$ Hz)

実施例 3 4 4

1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(Z)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 0.97-1.32 (5H, m), 1.60-1.84 (10H, m), 2.65 (1H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.26 (2H, br d, $J = 12.0$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.96 (2H, s), 5.47 (1H, m), 6.28 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.23 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.66 (1H, br d, $J =$

6.0 Hz)

実施例 3 4 5

1 - [(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [(2-シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1-エテニル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.03-1.34(5H, m), 1.47-1.88 (10H, m), 2.28 (1H, m), 2.42-2.60 (2H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.62-3.74 (2H, m), 3.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 16.0, 6.8 Hz), 6.64 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.65 (2H, br s)

実施例 3 4 6

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 5-フルオロフェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 0.96-1.32 (5H, m), 1.57-1.92 (10H, m), 2.41 (7/4H, m), 2.66 (1/4H, m), 2.84-3.00 (2H, m), 3.21-3.36 (2H, m), 3.75 (1/2H, d, J = 6.4 Hz), 3.77 (3/2H, d, J = 6.4 Hz), 3.94 (1/2H, m), 3.98 (3/2H, m), 5.23 (1/4H, m), 6.25-6.38 (7/4H, m), 6.42 (1/4H, d, J = 11.6 Hz), 6.62 (3/4H, d, J = 15.6 Hz), 6.93-7.10 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 10.0, 2.8 Hz), 7.50 (1/4H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.52 (3/4H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.65 (1/4H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.68 (3/4H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz)

実施例 3 4 7

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E) - 2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 4-フルオロフェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 0.96-1.34 (5H, m), 1.57-1.92 (10H, m), 2.38 (1H, m), 2.59 (1/5H, m), 2.78-3.02 (9/5H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.79 (2/5H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.81 (8/5H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (2/5H, br s), 3.99 (8/5H, br s), 5.56 (1/5H, m), 6.215-6.34 (9/5H, m), 6.38 (1/5H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.56 (4/5H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.67-6.79 (1H, m), 6.83-6.92 (1H, m), 7.20 (1/5H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.26 (1/5H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.42-7.56 (8/5H, m), 7.63-7.73 (1H, m)

実施例 3 4 8

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(E)-2 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) - 6-フルオロフェニル] - 1-エテニル] ピペリジン

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.04-1.34 (5H, m), 1.56-1.92 (10H, m), 2.39 (1H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.84 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.97 (2H, br s), 6.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.39-6.51 (2H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 10.8$, 8.4 Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19(1H, dd, $J = 8.4$, 6.8 Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 6.4$, 2.0 Hz), 7.68 (1H, br d, $J = 4.8$ Hz)

実施例 3 4 9

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - [(2-シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1-エチニル] ピペリジン シュウ酸塩

4 - [2 - [(2-シクロヘキシルメチルオキシ) フェニル] - 1-エチニル] ピペリジン 111 mg を 1, 2-ジクロロエタン 3 ml に溶解し、2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド 50 mg、酢酸 0.03 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 94 mg を加え室温で 5 時間 30 分攪拌した。2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサアルデヒド 50 mg、酢酸 0.03 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 94 mg を追加し終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をNH-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝30：1）で精製し、無色油状物140mg得た。当該油状物をエタノールに溶解し、シュウ酸33mg、酢酸エチルを加え、析出物を濾取し標記化合物120mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.02-1.32 (5H, m), 1.60-1.87 (8H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.86-3.04 (3H, m), 3.11-3.22 (2H, m), 3.82 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.92 (2H, br s), 6.28 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz)

実施例350

1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-フェノキシフェニル)-1-エテニル]ピペリジン シュウ酸塩

実施例323の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.56-1.78 (3H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 2.10-2.50 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.39 (0.3H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.56 (0.7H, d, $J = 16.4$ Hz), 6.84-7.40 (8H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 7.64-7.74 (1H, m)

実施例351

1-[(5-シアノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル]ピペリジン

1-[(5-シアノ-2-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル]ピペリジン214mg、ヨウ化ナトリウム137mg、塩化トリメチルシラン0.1mlをアセトニトリル10mlに加え室温で攪拌した。5時間後、ヨウ化ナトリウム685mg、クロロトリメチルシラン0.5mlを追加し、室温で20分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナト

リウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を炭酸ナトリウム水溶液に懸濁し室温で攪拌した。結晶を濾取し標記化合物 185 mg を微黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.41-1.54 (2H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 2.08 (2H, br t, $J = 10.8$ Hz), 2.17 (1H, m), 2.85 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.29 (2H, s), 6.38 (1H, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

実施例 352

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジルオキシ] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 302 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.00-1.32 (5H, m), 1.62-2.07 (10H, m), 3.01 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.79 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.00 (2H, s), 4.49 (2H, s), 6.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.24 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz)

実施例 353

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) ベンジルオキシ] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 349 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.72-1.86 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.29 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.95 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.26-7.42 (5H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz)

実施例 354

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - (2

ークロロー 6ーフルオロベンジルオキシ) ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.10 (2H, br t, J = 9.2 Hz), 2.58-2.70 (2H, m), 3.22 (2H, s), 3.33-3.45 (1H, m), 4.56 (2H, d, J = 2.0 Hz), 6.15 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.30-7.46 (3H, m), 11.50 (1H, s)

実施例 3 5 5

1ー[(5ークロロー 2ーオキソー 1, 2ージヒドロー 3ーピリジニル) メチル]ー 4ー(2ークロロー 6ーフルオロベンジルオキシ) ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.42-1.55 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.14 (2H, br t, J = 9.2 Hz), 2.58-2.70 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.30-3.50 (1H, m), 4.56 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.8 Hz)

実施例 3 5 6

1ー[(2ーオキソー 1, 2ージヒドロー 3ーピリジニル) メチル]ー 4ー(2, 6ージフルオロベンジルオキシ) ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.38-1.52 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.08 (2H, br t, J = 9.6 Hz), 2.56-2.70 (2H, m), 3.21 (2H, s), 3.30-3.43 (1H, m), 4.50 (2H, s), 6.14 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 6.4, 1.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 6.4, 1.2 Hz), 7.36-7.48 (1H, m)

実施例 3 5 7

1ー[(5ークロロー 2ーオキソー 1, 2ージヒドロー 3ーピリジニル) メチル]ー 4ー(2, 6ージフルオロベンジルオキシ) ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.40-1.53 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.13 (2H, br t, J = 9.2 Hz), 2.56-2.70 (2H, m), 3.24 (2H, s), 3.30-3.48 (1H, m), 4.50

(2H, s), 7.09 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.38-7.48 (1H, m),
7.50 (1H, d, J = 2.8 Hz)

実施例 3 5 8

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.45-1.60 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, br.d, J = 10.0 Hz), 2.12 (2H, br t, J = 10.0 Hz), 2.60-2.73 (2H, m), 3.23 (2H, s), 3.38-3.50 (1H, m), 4.54 (2H, s), 6.15 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.26-7.44 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 11.50 (1H, s)

実施例 3 5 9

1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (2 - クロロベンジルオキシ) ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.47-1.62 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.16 (2H, br t, J = 9.6 Hz), 2.60-2.75 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.46 (1H, m), 4.54 (2H, s), 7.26-7.45 (4H, m), 7.48-7.56 (2H, m)

実施例 3 6 0

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.70-1.90 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.26 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.10-7.22 (2H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)

実施例 3 6 1

1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 2 3 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.70-1.85 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.77-3.00 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.54 (2H, s), 7.14-7.22 (2H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.45 (1H, dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 3 6 2

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(2-メトキシフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.38-1.52 (2H, m), 1.85-2.00 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.98 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.50 (2H s), 3.86 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.86-6.94 (4H, m), 7.36 (1H, br dd, $J = 6.0, 1.2$ Hz), 7.57 (1H, br d, $J = 6.0$ Hz)

実施例 3 6 3

1 - [(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェノキシメチル] ピペリジン

実施例 2 8 5 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.36 (5H, m), 1.41-1.54 (2H, m), 1.65-2.00 (7H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.99 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.58 (2H, s), 3.78 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.85 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.86-6.94 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.80 (1H, br s)

実施例 3 6 4

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (シクロヘキシルメチルオキシ) フェノキシメチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 0.98-1.12 (2H, m), 1.12-1.30 (3H, m), 1.46-

1.84 (8H, m), 1.88-2.08 (3H, m), 3.12 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.83 (2H, m), 3.99 (2H, m), 6.30 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.52 (1H, br d, J = 5.2 Hz), 7.68 (1H, br d, J = 6.4 Hz)

実施例 3 6 5

1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [[2 - (シクロヘキシルエチル) フェノキシ] メチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 0 2 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 0.84-0.96 (2H, m), 1.06-1.27 (4H, m), 1.35-1.43 (2H, m), 1.50-1.77 (7H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.00(1H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.95 (2H, s), 6.29 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.84 (1H, dt, J = 7.6, 0.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.50(1H, br d, J = 5.2 Hz), 7.66(1H, br d, J = 4.8 Hz)

実施例 3 6 6

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) フェノキシメチル] ピペリジン シュウ酸塩

実施例 3 4 9 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.40-1.65 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.97 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.29 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.84-6.93 (2H, m), 6.97-7.06 (2H, m), 7.28-7.47 (5H, m), 7.51 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz)

実施例 3 6 7

1 - [(2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(2 - フルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.24-1.38 (2H, m), 1.72 (3H, br d, J = 10 Hz), 1.98 (2H, br t, J = 10.8 Hz), 2.83 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.25 (2H, s), 3.88 (2H,

d, J = 5.6 Hz), 6.15 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.86-6.94 (1H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6.8 Hz), 11.50 (1H, s)

実施例 3 6 8

1 - [(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(2-フルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.24-1.40 (2H, m), 1.74 (3H, br d, J = 9.6 Hz), 2.01 (2H, br t, J = 10.8 Hz), 2.82 (2H, br d, J = 10.8 Hz), 3.27 (2H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 3.2 Hz)

実施例 3 6 9

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(2, 4-ジフルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.22-1.38 (2H, m), 1.71 (3H, br d, J = 10.8 Hz), 1.96 (2H, br t, J = 10.8 Hz), 2.82 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.23 (2H, s), 3.86 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.15 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.93-7.02 (1H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 6.4, 1.2 Hz), 11.41 (1H, s)

実施例 3 7 0

1 - [(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(2, 4-ジフルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.24-1.38 (2H, m), 1.72 (3H, br d, J = 10.4 Hz), 2.01 (2H, br t, J = 10.4 Hz), 2.82 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.27 (2H, s), 3.87 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.93-7.01 (1H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.8 Hz)

実施例 3 7 1

1 - [(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] - 4 - [(2,

5-ジフルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.20-1.38 (2H, m), 1.65-1.83 (1H, m), 1.71 (2H, br d, J = 10.8 Hz), 1.97 (2H, br t, J = 11.2 Hz), 2.82 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.24 (2H, s), 3.90 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.15 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.68-6.76 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J = 6.4, 1.2 Hz), 11.51 (1H, m)

実施例 3 7 2

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -4-[(2, 5-ジフルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.24-1.39 (2H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.73 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 1.95-2.08 (2H, m), 2.82 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.27 (2H, s), 3.91 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.68-6.76 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.8 Hz)

実施例 3 7 3

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -4-[(2, 6-ジフルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.20-1.38 (2H, m), 1.60-1.80 (1H, m), 1.72 (2H, br d, J = 12.4 Hz), 1.96 (2H, br t, J = 11.2 Hz), 2.81 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 3.23 (2H, s), 3.93(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.15 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.04-7.18 (3H, m), 7.23 (1H, d, J = 6.4Hz) 7.36 (1H, d, J = 6.4 Hz), 11.49 (1H, s)

実施例 3 7 4

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -4-[(2, 6-ジフルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.22-1.38 (2H, m), 1.60-1.80 (1H, m), 1.73

(2H, br d, $J = 12.8$ Hz), 1.95-2.05 (2H, m), 2.81 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.26 (2H, s), 3.94 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.04-7.16 (3H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 3 7 5

1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(2 - メトキシフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.22-1.36 (2H, m), 1.66-1.78 (3H, m), 2.01 (2H, br t, $J = 10.4$ Hz), 2.82 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.27 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.78 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 6.88-6.95 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

実施例 3 7 6

1 - [(2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(2 - クロロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.26-1.40 (2H, m), 1.74 (3H, br d, $J = 10.8$ Hz), 1.98 (2H, br t, $J = 11.2$ Hz), 2.83 (2H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.24 (2H, s), 3.89 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.16 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 11.5 (1H, br s)

実施例 3 7 7

1 - [(5 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 4 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン

実施例 3 1 8 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 1.22-1.36 (2H, m), 1.58-1.73 (1H, m), 1.74 (2H, br d, $J = 12$ Hz), 1.94-2.04 (2H, m), 2.80 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.26 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.79 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.80 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)

実施例 3 7 8

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(2, 3-ジフルオロフェノキシ)メチル]ピペリジン

実施例 318 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.26-1.38 (2H, m), 1.73 (3H, br.d, J = 12.8 Hz), 1.96-2.10 (2H, m), 2.83 (2H, br.d, J = 11.6 Hz), 3.28 (2H, s), 3.93 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz)

実施例 379

1-[(4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

1-[(4-メトキシ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン 259mg をエタノール 5ml に溶解し、4N-塩化水素-メタノール溶液 1.91ml を加え終夜加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に 2N-塩酸 15ml を加え更に 7 時間加熱還流した。反応液に炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物を NH-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、標記化合物 42mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.24-1.44 (3H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 3.00 (2H, br d, J = 11.6 Hz), 3.73 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.6 Hz)

実施例 380

1-[(2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-4-[2-[2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン

2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサアルデヒド 0.24g、4-[2-[2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]ピペリジ

ン 0.3 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、酢酸 0.5 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.42 g を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し析出した固体を濾取し、標記化合物 130 mg を淡褐色固体として得た。

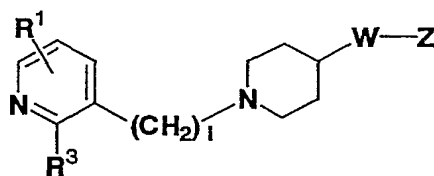
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.18-1.28 (3H, m), 1.68 (2H, br d, $J = 7.6$ Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.53 (2H, br t, $J = 8.0$ Hz), 2.84 (2H, br d, $J = 10.0$ Hz), 3.30 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.66-6.77 (3H, m), 7.14 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.80 (1H, s), 11.74 (1H, s)

実施例 381

1 - [(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル] - 4 - [2-(3-フェニルフェニル)エチル] ピペリジン シュウ酸塩

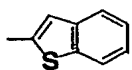
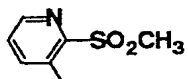
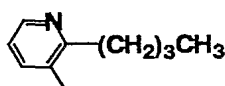

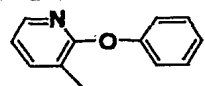
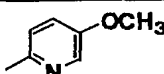
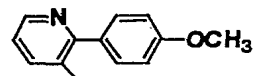
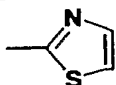
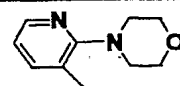
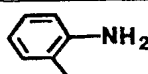
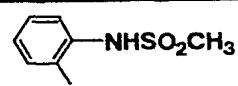
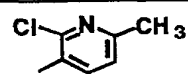
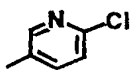
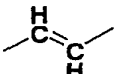


実施例 349 の方法に準じて、対応する原料から標記化合物を得た。

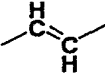
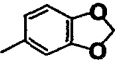

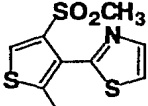
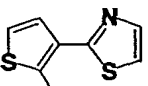
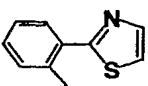
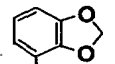
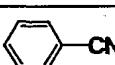
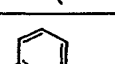
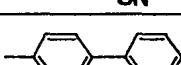
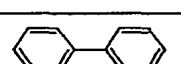
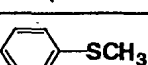
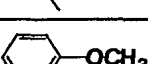
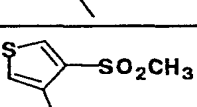
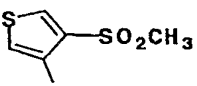
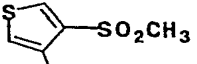
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.70 (5H, m), 1.86 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 2.54-2.76 (2H, m), 2.88 (2H, br s), 3.33 (2H, br d, $J = 10.8$ Hz), 4.07 (2H, s), 7.14-7.26 (2H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.55 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 8.14 (1H, s)



実施例 1 - 8 6


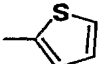



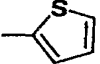


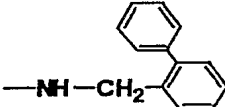
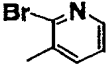
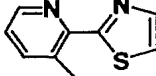
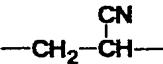
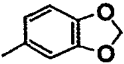
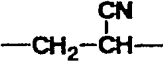
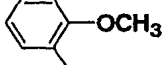
| 実施例 | R¹ | R³ | l | -W- | -Z |
|-----|----|-------|---|----------|----|
| 1 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 2 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 3 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 4 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 5 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 6 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 7 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 8 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 9 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 10 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 11 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 12 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 13 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 14 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |
| 15 | H | -OCH₃ | 1 | -(CH₂)₂- | |

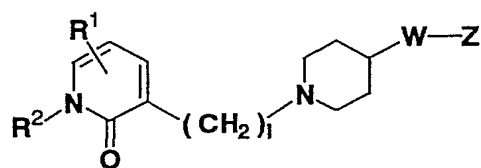
| 実施例 | R ¹ | R ³ | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|-------------------|---|---|---|
| 1 6 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 8 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 9 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 0 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 1 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 2 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 3 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 4 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 8 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 9 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 3 0 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |

| 実施例 | R ¹ | R ³ | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|-------------------|---|---|---|
| 3 1 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 3 2 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 3 3 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 3 4 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 3 5 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 3 6 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 3 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 3 8 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 3 9 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 4 0 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 4 1 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 4 2 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 4 3 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 4 4 | H | -OCH ₃ | 1 | -C≡C- |  |
| 4 5 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |

| 実施例 | R ¹ | R ³ | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------------|---|------------------------------------|----|
| 4 6 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 4 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 4 8 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 4 9 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 5 0 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 5 1 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 5 2 | H | -O-CH ₂ - | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 5 3 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 5 4 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 5 5 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 5 6 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 5 7 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 5 8 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 5 9 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 0 | H | -OCH ₃ | 1 | | |

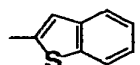
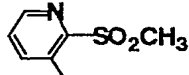
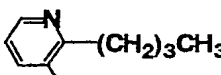

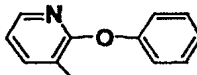
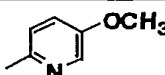
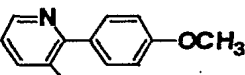
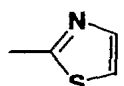
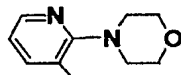
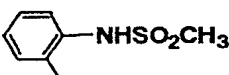
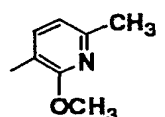
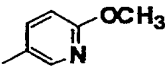
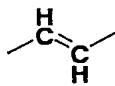


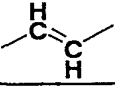
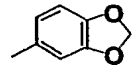
| 実施例 | R ¹ | R ³ | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|-------------------|---|-----|----|
| 6 1 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 2 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 3 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 4 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 5 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 6 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 7 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 8 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 6 9 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 7 0 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 7 1 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 7 2 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 7 3 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 7 4 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 7 5 | H | -OCH ₃ | 1 | | |

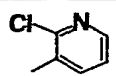
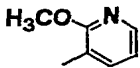
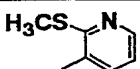
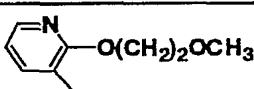
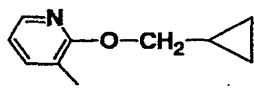
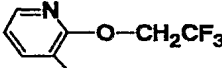
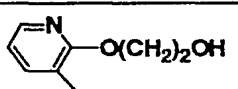
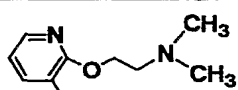
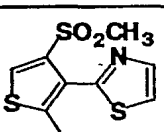
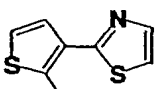
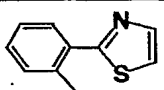
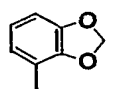
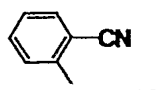
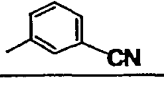
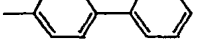
| 実施例 | R ¹ | R ³ | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|-------------------|---|--|---|
| 7 6 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₃ - |  |
| 7 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₃ - |  |
| 7 8 | H | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ - |  |
| 7 9 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₄ - |  |
| 8 0 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 8 1 | H | -OCH ₃ | 1 |  | -NH ₂ |
| 8 2 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 8 3 | H | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 8 4 | H | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 8 5 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 8 6 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |

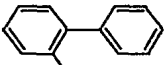
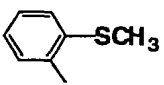
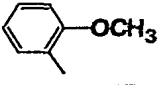
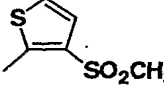
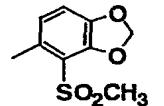
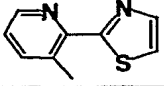
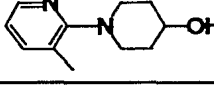
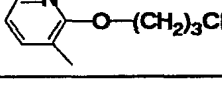
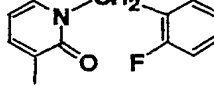
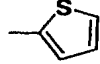

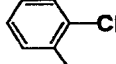
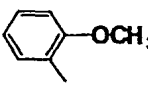
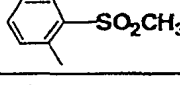
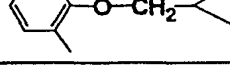


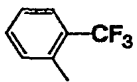
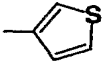
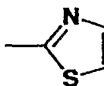
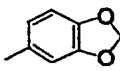
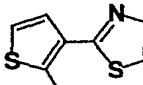
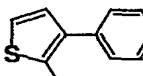
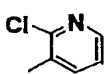
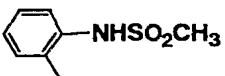





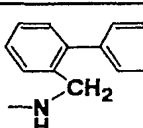
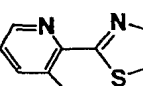
実施例 87-163

| 実施例 | R ¹ | R ² | l | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------|---|------------------------------------|----|
| 87 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 88 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 89 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 90 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 91 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 92 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 93 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 94 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 95 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 96 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 97 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 98 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 99 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 100 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 101 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |

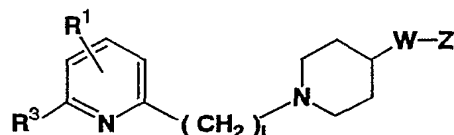
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------|---|---|---|
| 102 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 103 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 104 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 105 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 106 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 107 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 108 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 109 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 110 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 111 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 112 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 113 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 114 | H | H | 1 |  |  |
| 115 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 116 | H | H | 1 |  |  |

| 実施例 | R ¹ | R ² | l | -W- | -Z |
|-------|----------------|----------------|---|------------------------------------|---|
| 1 1 7 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 1 8 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 1 9 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 0 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 1 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 2 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 3 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 4 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 5 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 6 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 7 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 8 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 2 9 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 3 0 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 1 3 1 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|----------------|----------------|---|------------------------------------|---|
| 1 3 2 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 3 3 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 3 4 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 3 5 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 3 6 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 3 7 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 3 8 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 3 9 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 4 0 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 1 4 1 | H | H | 1 | —CH ₂ —C(=O)— |  |
| 1 4 2 | H | H | 1 | —CH ₂ —C(=O)— |  |
| 1 4 3 | H | H | 1 | —CH ₂ —C(=O)— |  |
| 1 4 4 | H | H | 1 | —CH ₂ —C(=O)— |  |
| 1 4 5 | H | H | 1 | —CH ₂ —C(=O)— |  |
| 1 4 6 | H | H | 1 | —CH ₂ —C(=O)— |  |

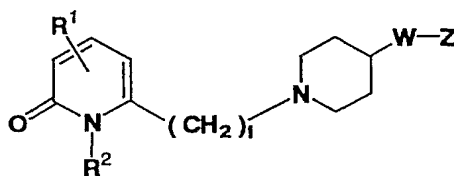
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------|---|---|---|
| 147 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 148 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 149 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 150 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 151 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 152 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 153 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 154 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 155 | H | H | 1 | $-(\text{CH}_2)_3-$ |  |
| 156 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-$ |  |
| 157 | H | H | 1 | $-(\text{CH}_2)_4-$ |  |
| 158 | H | H | 1 | $-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 159 | H | H | 1 | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 160 | H | H | 1 | $-\text{C}(=\text{O})-$ |  |
| 161 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\text{O}-$ |  |

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------|---|--------------------------------------|----|
| 162 | H | H | 1 | $\text{—CH}_2\text{—CH—}$ CN | |
| 163 | H | H | 1 | $\text{—CH}_2\text{—CH—}$ CN | |



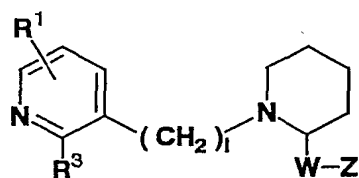
実施例 164 - 168

| 実施例 | R ¹ | R ³ | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|----|
| 164 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 165 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 166 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 167 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 168 | H | -O(CH ₂) ₂ OH | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |



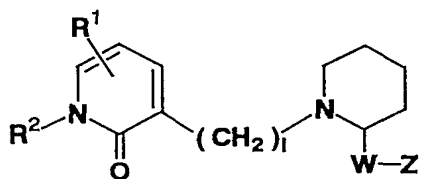
実施例 169 - 172

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------|---|------------------------------------|----|
| 169 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 170 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 171 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 172 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |



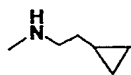
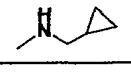
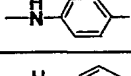
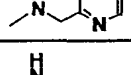

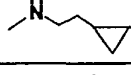

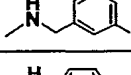

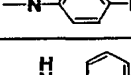

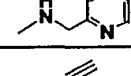
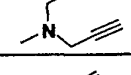

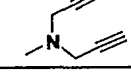
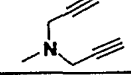
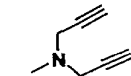
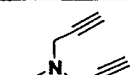
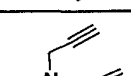

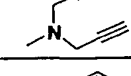
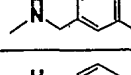

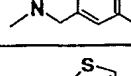

実施例 173 - 177

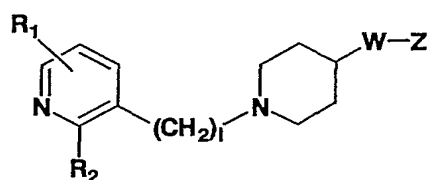
| 実施例 | R^1 | R^3 | I | $-W-$ | $-Z$ |
|-----|-------|----------|---|----------------------|------|
| 173 | H | $-OCH_3$ | 1 | $-CH_2-C(=O)-$ | |
| 174 | H | $-OCH_3$ | 1 | $-CH_2-C(=O)-$ | |
| 175 | H | $-OCH_3$ | 1 | $^{(R)}-CH_2-C(=O)-$ | |
| 176 | H | $-OCH_3$ | 1 | $-(CH_2)_2-C(=O)-$ | |
| 177 | H | $-OCH_3$ | 2 | $-CH_2-C(=O)-$ | |



実施例 178 - 200

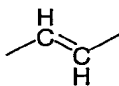
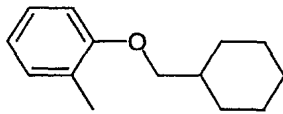
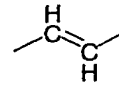
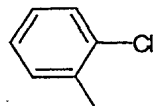
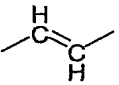
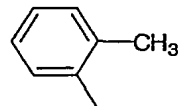
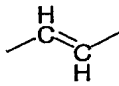
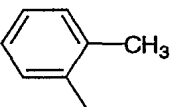
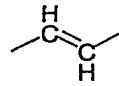
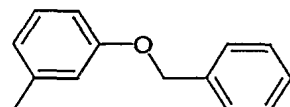
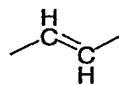
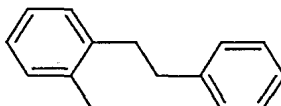
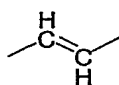
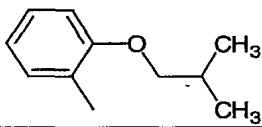
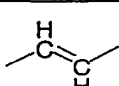
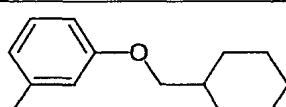
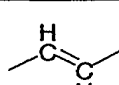
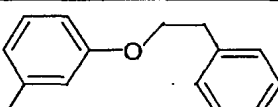
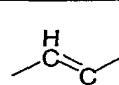
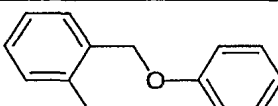
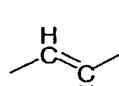
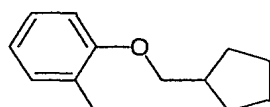
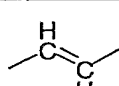
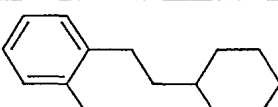
| 実施例 | R^1 | R^2 | I | $-W-$ | $-Z$ |
|-----|-------|------------------------|---|----------------|------|
| 178 | H | H | 1 | $-(CH_2)_3-$ | |
| 179 | H | H | 1 | $-(CH_2)_2-$ | |
| 180 | H | $-CH_2-$ (cyclopropyl) | 1 | $-(CH_2)_3-$ | |
| 181 | H | H | 1 | $-CH_2-C(=O)-$ | |
| 182 | H | H | 1 | $-CH_2-C(=O)-$ | |

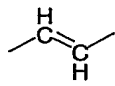
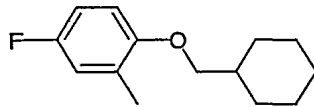
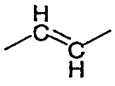
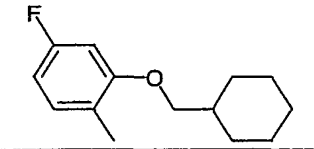
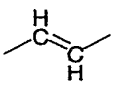
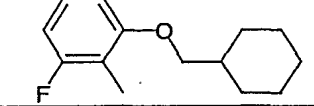
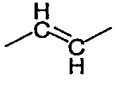
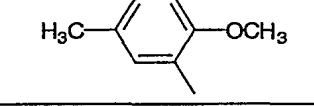
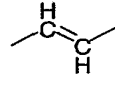
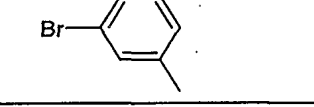
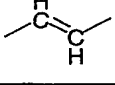
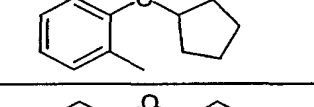
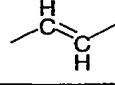
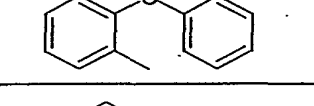
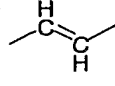
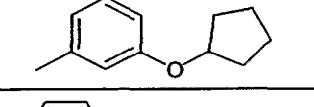
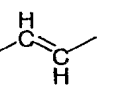
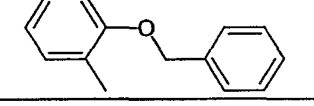
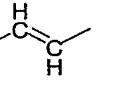
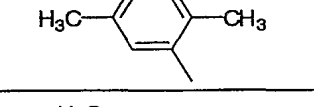
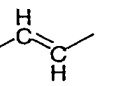
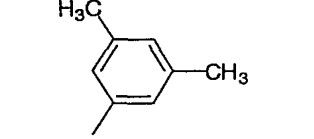
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|---|---|--|---|
| 183 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 184 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 185 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 186 | H | H | 1 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 187 | H | $-\text{CH}_2-$  | 1 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 188 | H | $-\text{CH}_2-$  | 1 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 189 | H | $-\text{CH}_2-$  | 1 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 190 | H | $-\text{CH}_2-$  | 1 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 191 | H | H | 1 | ^(R) $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 192 | H | $-\text{CH}_2-$  | 1 | ^(R) $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 193 | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ | 1 | ^(R) $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 194 | H | $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ | 1 | ^(R) $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 195 | H | $(i\text{-Pr})_2\text{N}-\text{CH}_2-$ | 1 | ^(R) $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 196 | H | H | 1 | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 197 | H | $-\text{CH}_2-$  | 1 | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 198 | H | H | 2 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 199 | H | $-\text{CH}_2-$  | 2 | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |  |
| 200 | H | H | 1 | $-(\text{CH}_2)_3-$ |  |



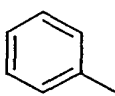
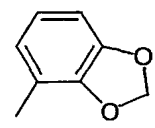
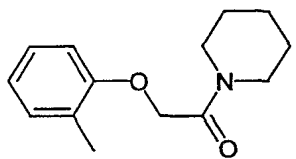
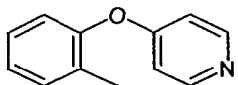
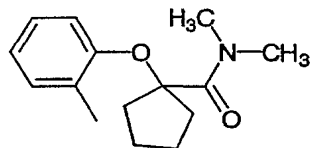
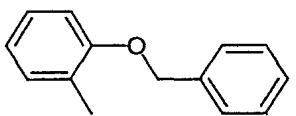
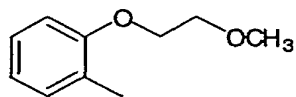
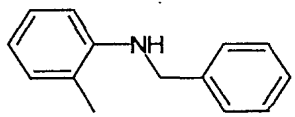
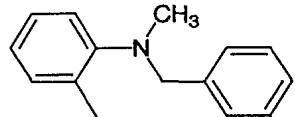
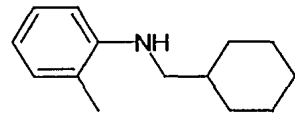
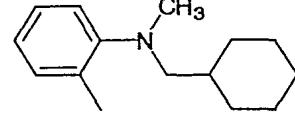
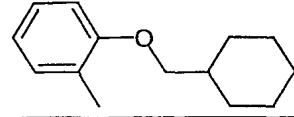
実施例 201-283

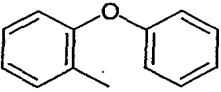
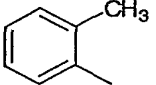
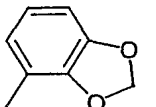
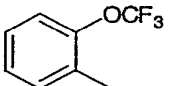
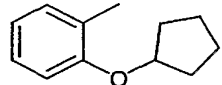
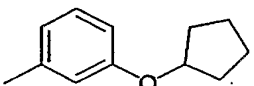
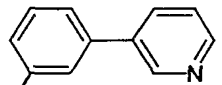
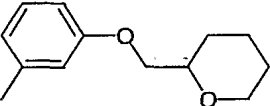
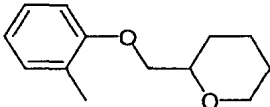
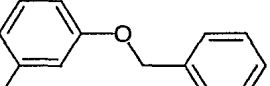
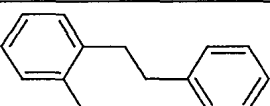
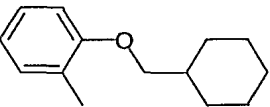
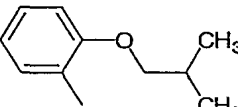
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|-------------------|---|----------------------|----|
| 201 | H | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ -O- | |
| 202 | H | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ -O- | |
| 203 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ -O- | |
| 204 | H | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ -O- | |
| 205 | H | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ -O- | |
| 206 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | -CH ₂ -O- | |
| 207 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 208 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | | |
| 209 | 5-CN | -OCH ₃ | 1 | | |
| 210 | 5-F | -OCH ₃ | 1 | | |

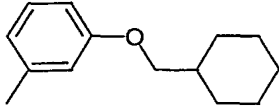
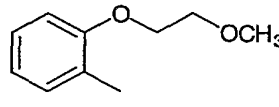
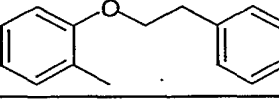
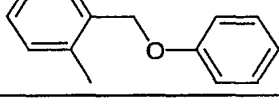
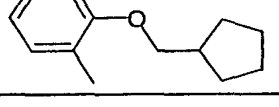
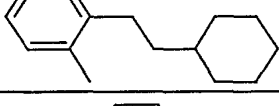
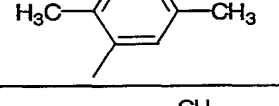
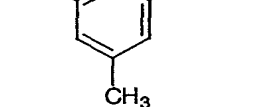
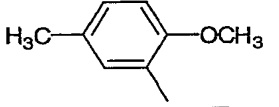
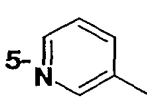
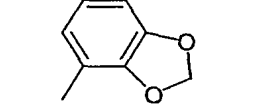
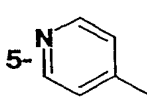
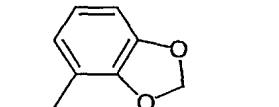
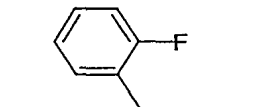
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|----------------|-------------------|---|---|---|
| 2 1 1 | 5-F | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 1 2 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 1 3 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 1 4 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 1 5 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 1 6 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 1 7 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 1 8 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 1 9 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 0 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 1 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 2 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |

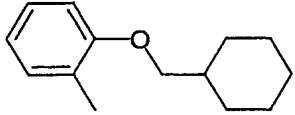
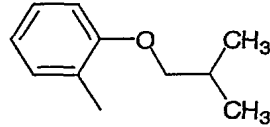
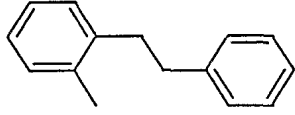
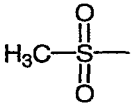
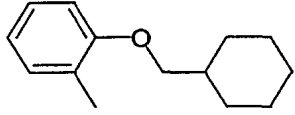
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|----------------|-------------------|---|---|---|
| 2 2 3 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 4 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 5 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 6 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 7 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 8 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 2 9 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 3 0 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 3 1 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 3 2 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |
| 2 3 3 | H | -OCH ₃ | 1 |  |  |

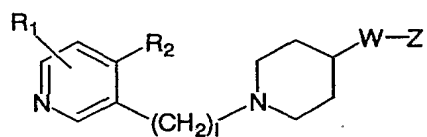
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|-------------------|-------------------|---|------------------------------------|----|
| 2 3 4 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 2 3 5 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 2 3 6 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 2 3 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₃ - | |
| 2 3 8 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₅ - | |
| 2 3 9 | 6-CH ₃ | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 2 4 0 | H | -OCH ₃ | 1 | | |
| 2 4 1 | 5-Br | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 2 4 2 | 5-CH ₃ | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |
| 2 4 3 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - | |

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|--|-------------------|---|------------------------------------|---|
| 2 4 4 | 5-  | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 4 5 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 4 6 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 4 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 4 8 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 4 9 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 0 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 1 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 2 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 3 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 4 | H | -OCH ₃ | 1 | 単結合 |  |

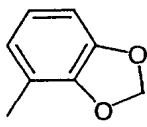
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|----------------|-------------------|---|------------------------------------|---|
| 2 5 5 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 6 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₄ - |  |
| 2 5 8 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 5 9 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 0 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 1 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 2 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 3 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 4 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 5 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 6 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 2 6 7 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |

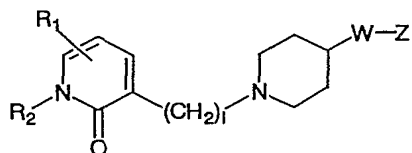
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|---|-------------------|---|------------------------------------|---|
| 268 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 269 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 270 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 271 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 272 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 273 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 274 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 275 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 276 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 277 |  | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 278 |  | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 279 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|--|-------------------|---|------------------------------------|---|
| 280 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 281 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 282 | 5-Cl | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |
| 283 | 5-  | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |



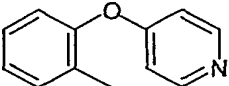
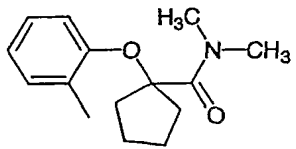
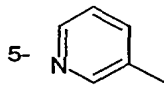
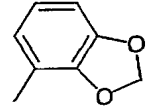
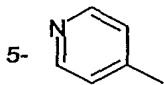
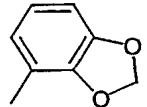
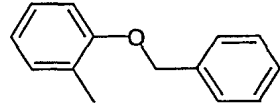
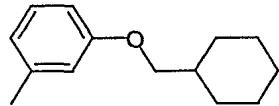
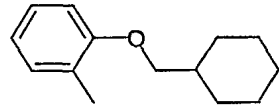
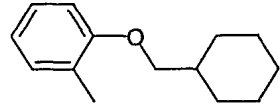
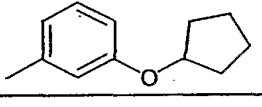
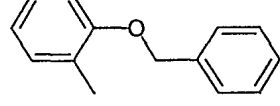
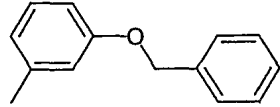
実施例 284

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|-------------------|---|------------------------------------|---|
| 284 | H | -OCH ₃ | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |

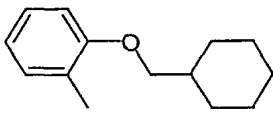
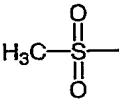
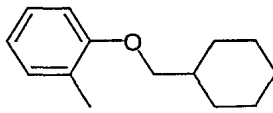
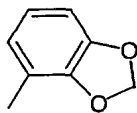
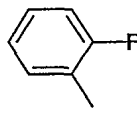
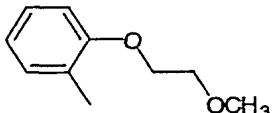
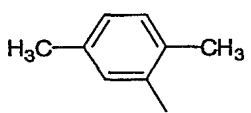
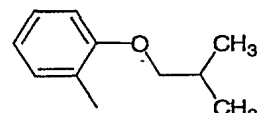
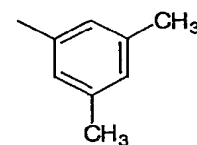
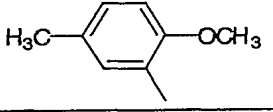
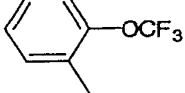
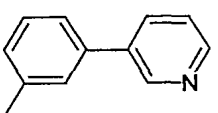


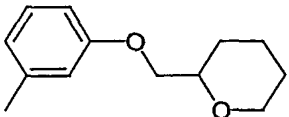
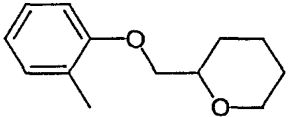
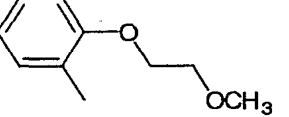
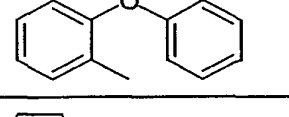
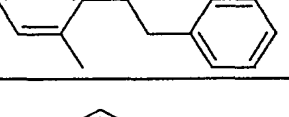
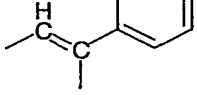
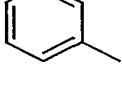
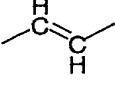
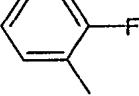
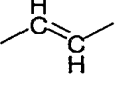
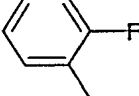
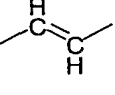
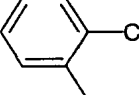
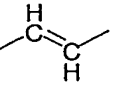
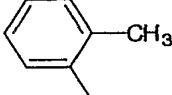
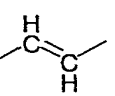
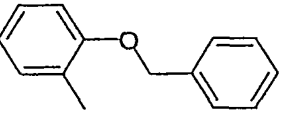
実施例 285-378

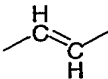
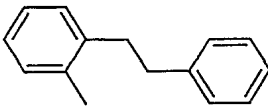
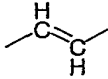
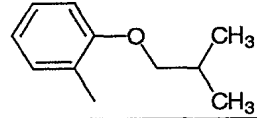
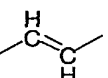
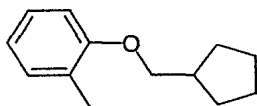
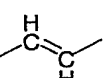
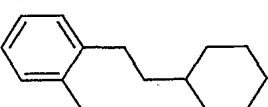
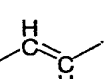
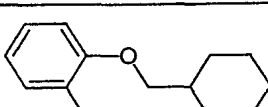
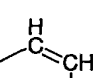
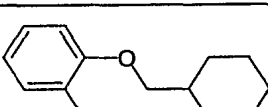
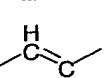
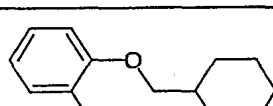
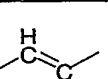
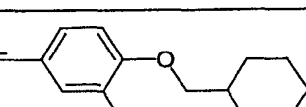
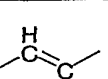
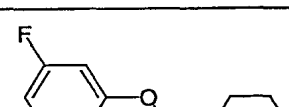
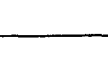
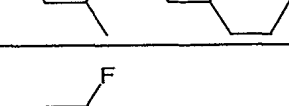

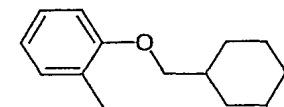
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|-------------------|----------------|---|------------------------------------|----|
| 285 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 286 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₄ — | |
| 287 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₃ — | |
| 288 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₅ — | |
| 289 | 6-CH ₃ | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 290 | H | H | 1 | | |
| 291 | 5-Br | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 292 | 5-CH ₃ | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 293 | 5- | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 294 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |

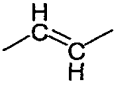
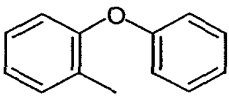
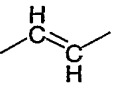
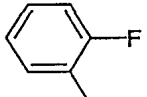
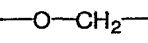
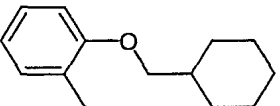
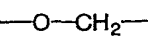
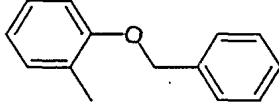
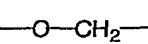
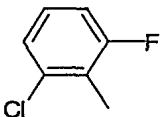

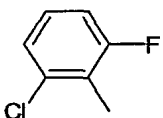
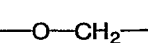
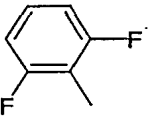
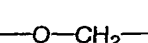
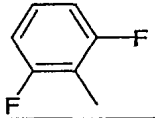

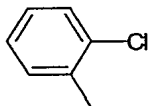
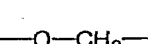
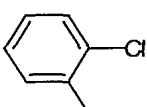
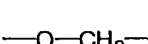
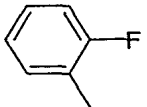
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|---|----------------|---|------------------------------------|---|
| 295 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 296 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 297 |  | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 298 |  | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 299 | 5-Cl | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 300 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 301 | 5-Cl | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 302 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 303 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 304 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 305 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |

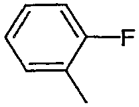
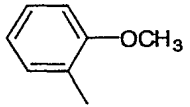
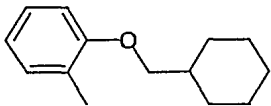
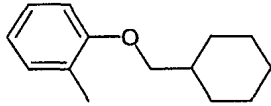
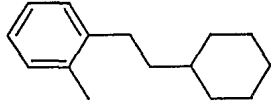
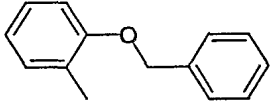
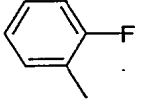
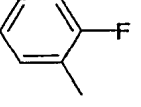
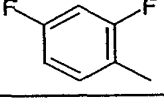
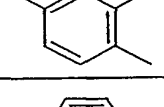
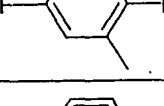
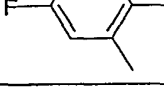
| 実施例 | R ¹ | R ² | l | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------|---|------------------------------------|----|
| 306 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 307 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 308 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 309 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 310 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 311 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 312 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 313 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 314 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 315 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 316 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — | |

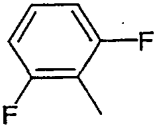
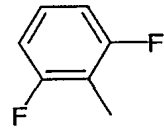
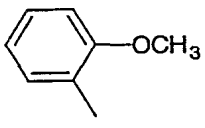
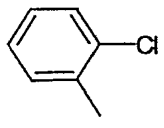
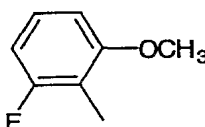
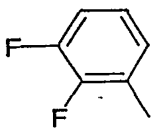
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|--|----------------|---|------------------------------------|---|
| 3 1 7 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 1 8 | 5-  | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 1 9 | 5-Cl | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 0 | 5-Cl | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 1 | 5-Cl | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 2 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 3 | 5-Cl | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 4 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 5 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 6 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 7 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |

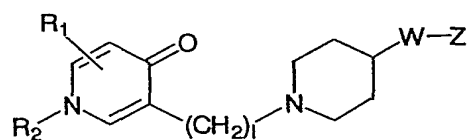
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|----------------|----------------|---|--|---|
| 3 2 8 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 2 9 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 3 0 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 3 1 | H | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 3 2 | 5-Cl | H | 1 | —(CH ₂) ₂ — |  |
| 3 3 3 | H | H | 1 |  |  |
| 3 3 4 | 5-Cl | H | 1 |  |  |
| 3 3 5 | 5-F | H | 1 |  |  |
| 3 3 6 | 5-Cl | H | 1 |  |  |
| 3 3 7 | 5-Cl | H | 1 |  |  |
| 3 3 8 | H | H | 1 |  |  |

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------|---|---|---|
| 339 | H | H | 1 |  |  |
| 340 | H | H | 1 |  |  |
| 341 | H | H | 1 |  |  |
| 342 | H | H | 1 |  |  |
| 343 | H | H | 1 |  |  |
| 344 | H | H | 1 |  |  |
| 345 | 5-F | H | 1 |  |  |
| 346 | H | H | 1 |  |  |
| 347 | H | H | 1 |  |  |
| 348 | H | H | 1 |  |  |
| 349 | H | H | 1 |  |  |

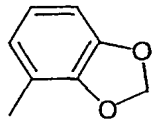
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-----|----------------|----------------|---|---|---|
| 350 | H | H | 1 |  |  |
| 351 | 5-CN | H | 1 |  |  |
| 352 | H | H | 1 |  |  |
| 353 | H | H | 1 |  |  |
| 354 | H | H | 1 |  |  |
| 355 | 5-Cl | H | 1 |  |  |
| 356 | H | H | 1 |  |  |
| 357 | 5-Cl | H | 1 |  |  |
| 358 | H | H | 1 |  |  |
| 359 | 5-Cl | H | 1 |  |  |
| 360 | H | H | 1 |  |  |

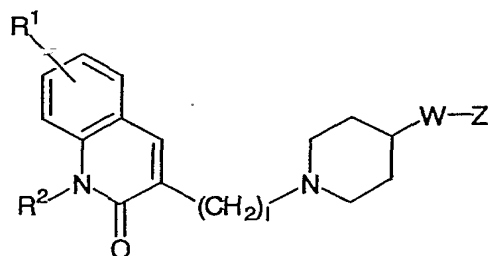
| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|----------------|----------------|---|----------------------|---|
| 3 6 1 | 5-Cl | H | 1 | -O-CH ₂ - |  |
| 3 6 2 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 6 3 | 5-Cl | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 6 4 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 6 5 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 6 6 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 6 7 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 6 8 | 5-Cl | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 6 9 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 7 0 | 5-Cl | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 7 1 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 7 2 | 5-Cl | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|----------------|----------------|---|----------------------|---|
| 3 7 3 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 7 4 | 5-Cl | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 7 5 | 5-Cl | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 7 6 | H | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 7 7 | 5-Cl | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |
| 3 7 8 | 5-Cl | H | 1 | -CH ₂ -O- |  |



実施例 3 7 9

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z |
|-------|----------------|----------------|---|------------------------------------|---|
| 3 7 9 | H | H | 1 | -(CH ₂) ₂ - |  |



実施例 380 - 381

| 実施例 | R ¹ | R ² | I | -W- | -Z- |
|-----|----------------|----------------|---|------------------------------------|-----|
| 380 | H | H | 2 | —(CH ₂) ₂ — | |
| 381 | H | H | 2 | —(CH ₂) ₂ — | |

試験例 1

[麻醉開胸犬における心房細動 (AF) の停止・予防効果]

(1) 本実験には麻醉開胸犬を用いた。胸部を正中線にて開胸し心外膜を切開した後、左右心房自由壁にそれぞれ電位波形測定用の双極電極を縫着した。また右房自由壁にワイヤー電極を刺入固定し、電気刺激用とした。頸部を正中線にて切開した後、左右迷走神経を剥離した。それぞれの両側表層にそって迷走神経刺激用ワイヤー電極を刺入固定し、迷走神経刺激用とした。

(2) 迷走神経刺激を 刺激幅：0.1 m e s s、刺激周波数：20 Hz、刺激強度：3 — 7 V の刺激条件にて電気刺激を行った。刺激開始の5分後より右房を高頻度刺激 (10 Hz、1 s e c) し、心房細動 (A t r i a l f i b r i l l a t i o n: 以下「AF」と略す。) の誘発を試みた。右房高頻度刺激の刺激強度は1.0 Vより行い、AFが誘発されなかった場合は5.0 Vまで刺激強度を上げ誘発を試みることとした。AFが誘発されてから30分間の観察を行い、AFが持続するものであることを確認した (c o n t r o l 実験)。なお、誘発されたAFが30分間持続しなかった場合は実験を中止した。

(3) c o n t r o l 実験にてAFが30 m i n 以上持続することを確認し

た後に迷走神経刺激を切り、約1時間安静にさせイヌを回復させた。その後、同様にして再びAFを誘発させた。なお、この時の迷走神経刺激はcontrol実験時より約2V強い刺激強度にて刺激を行った。AFが誘発されてから5分後に被験物質の投与を行った。被験物質は5分間かけて静脈内投与した。投与終了後5分間観察を行い、AFの停止が認められなかった場合は用量を上げ同様に観察を行った。AFが停止した際は停止直後に再度AFの誘発を試みた。この時、1分間以上持続するAFが再度誘発された場合は予防効果無しと判定し、用量を上げ同様に実験した。

(4) 結果(表1) : 0.3 mg/kgの用量にて1/3例が停止効果を示した。この1例は同容量で予防効果も認められた。0.3 mg/kgで停止効果が認められなかった2例は、次に1 mg/kgに用量を上げ実験を行った。その結果2/2例で停止効果が認められ、また同容量にて予防効果も認められた。

表1

| 実施例番号 | 投与量 | 停止効果 | 予防効果 |
|-------|-----------|------|------|
| 135 | 0.3 mg/kg | 1/3 | 1/1 |
| | 1 mg/kg | 2/2 | 2/2 |

上記表中、分母の数字は試験に使用した例数を、分子の数字は効果が認められた例数を示す。

試験例2

[麻酔開胸犬における有効不応期(ERP)]

(1) 本実験には麻酔開胸犬を用いた。胸部を正中線にて開胸し心外膜を切開した後、左右心房自由壁にそれぞれ電位波形測定用の双極電極を縫着した。また右房自由壁にワイヤー電極を刺入固定し、電気刺激用とした。

(2) 右房の電気刺激用電極にプログラム電気刺激装置を接続し、500 m e s s の刺激周期長で電気刺激をし、電気刺激に対する閾値を測定した。以下の実験の電気刺激強度はこの閾値の3倍で刺激するものとした。ただし、閾値が0.7 V以下であったときは電気刺激は2.0 Vで行った。有効不応期(ERP)

は、10回の基本刺激（S1）後に早期期外刺激（S2）を与え、連結期（S1-S2）を5 m e s s ずつ短縮させながら、期外刺激により心房電位を生じない最長の連結期をERPとした。同様の実験を400、300、250、200 m e s s の各基本刺激長（BCL）についても行った（control実験、1シリーズ）。2回以上のcontrol実験を行いERPが安定していることを確認した後、引き続いて被験物質を投与し同様の測定を行った。被験物質は5分間の静脈内単回投与後、続いて同維持用量を静脈内に持続投与した。維持用量の投与開始10分後から各刺激頻度におけるERPの測定を行った。1シリーズの測定が終了した後、被験物質の濃度を上げ同様の実験を繰り返した。各刺激頻度におけるERP、心房内伝導時間をcontrol条件下における諸指標と比較検討した。結果はmeanで示す。

（3）結果： 本発明にかかる化合物、その塩およびそれらの水和物は、心房細動を効果的に停止させ、かつ、予防することができ、また、心房筋の有効不応期の延長にも優れた効果を発揮した（表2、3）。

（1）ERP 測定値（m e s s）

表2

| 実施例 番号 | 投与量 | BCL (msec) | | | | |
|-----------|-----------|------------|-------|-------|-------|-------|
| | | 500 | 400 | 300 | 250 | 200 |
| 109 | (Pre) | 165 | 155 | 135 | — | 105 |
| | 0.1 mg/kg | 185 | 165 | 140 | — | 110 |
| | 0.3 mg/kg | 200 | 185 | 155 | — | 130 |
| | 1 mg/kg | 235 | 215 | 175 | — | 150 |
| 118 | (Pre) | 170 | 160 | 150 | — | 120 |
| | 0.3 mg/kg | 190 | 180 | 160 | — | 130 |
| | 1 mg/kg | 220 | 215 | 190 | — | — |
| 128 | (Pre) | 175 | 165 | 150 | — | 125 |
| | 0.1 mg/kg | 185 | 175 | 160 | — | 125 |
| | 0.3 mg/kg | 210 | 195 | 180 | — | 155 |
| | 1 mg/kg | 280 | 250 | 215 | — | — |
| 135 | (Pre) | 173.3 | 165.0 | 146.7 | 133.3 | 116.7 |
| | 0.1 mg/kg | 178.3 | 170.0 | 155.0 | 138.3 | 125.0 |
| | 0.3 mg/kg | 190.0 | 181.7 | 166.7 | 150.0 | 138.3 |
| | 1 mg/kg | 208.3 | 203.3 | 195.0 | 183.3 | — |

| | | | | | | |
|-------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 4 4 | (Pre) | 190 | 180 | 160 | 150 | 130 |
| | 0.1 mg/kg | 200 | 190 | 165 | 155 | 140 |
| | 0.3 mg/kg | 215 | 200 | 180 | 165 | 155 |
| 1 9 1 | (Pre) | 160 | 155 | 135 | — | 110 |
| | 0.3 mg/kg | 175 | 165 | 155 | — | 135 |
| | 1 mg/kg | 195 | 185 | 170 | — | 150 |
| 1 9 4 | (Pre) | 155 | 145 | 130 | 115 | 105 |
| | 0.1 mg/kg | 165 | 155 | 135 | 120 | 110 |
| | 0.3 mg/kg | 175 | 165 | 145 | 125 | 125 |
| | 1 mg/kg | 210 | 195 | 170 | 155 | 145 |

(2) ERP 変化率 (d %)

表 3

| 実施例 番号 | 投与量 | BCL (msec) | | | | |
|-----------|-----------|------------|------|------|------|------|
| | | 500 | 400 | 300 | 250 | 200 |
| 1 3 5 | 0.1 mg/kg | 3.1 | 3.0 | 5.7 | 3.9 | 7.1 |
| | 0.3 mg/kg | 9.8 | 10.1 | 13.7 | 12.6 | 18.6 |
| | 1 mg/kg | 20.6 | 23.4 | 33.2 | 37.9 | — |
| 1 9 1 | 0.3 mg/kg | 9.4 | 6.5 | 14.8 | — | — |
| | 1 mg/kg | 21.9 | 19.4 | 25.9 | — | — |

試験例 3

[ラット大脳皮質のシナプトソームのナトリウムチャネルに対する評価]

本実験は、ラットの大脳皮質より抽出したシナプトソームを用いた。シナプトソームは、ナトリウムイオン感受性色素 SBF I を取り込ませた後、各種被検物質（6 濃度を 3 例ずつ）と、96 well プレート中で 15 分間室温で反応させた。ナトリウムチャネル阻害活性は、浜松フォトニクス社の FDS S 2000 を用いた。シナプトソーム中のナトリウムイオン濃度は、SBF I の蛍光強度を指標に 5 秒間に 1 回ずつ測定した。control 値を 10 回測定した後に、Veratridine を最終濃度が 20 μ M となるように添加し、さらに 30 回測定した。被検物質のナトリウムチャネルに対する阻害活性値は、Veratridine 添加後に生じる control 値に対する SBF I の蛍光強度の上昇を指標として、被検物質のない測定溶液のみによる作用を 0 %、ポジティブコントロールとしている 2 μ M の TTX による阻害作用を 100 %

として、それに対応する阻害活性値として算出した。その結果、表4（SBFI値（ $IC_{50} \mu M$ ））に示すように、本発明にかかる化合物は優れたナトリウムチャンネル阻害作用を示した。

試験例4

[ウサギ心房筋 V_{max} に対する評価]

本実験には、ウサギ摘出右心房筋標本を用いた。摘出右心房筋を、刺激幅1 msec、刺激周波数4 Hz、閾値のおよそ1.2倍の刺激強度の刺激条件にて電気刺激を行った。実験開始前に30分から60分間刺激を与え、標本の状態を安定させた。活動電位はガラス微小電極法にて記録した。ガラス電極に3 M KClを充填し、右心房標本に刺入し、活動電位を記録した。 V_{max} は記録した活動電位の最大立ち上がり速度のパラメーターであり、活動電位解析ソフト（CAPA 1.23（株）フィジオテック）にて自動的に算出される値を用いた。正常Tyrode溶液中での活動電位をcontrolとして記録した後、各濃度の被検物質を15分間の灌流した後の活動電位を記録した。被検物質の V_{max} に対する作用は IC_{50} 値として算出した。その結果、表4（ V_{max} （ $IC_{50} \mu M$ ））に示すように、本発明にかかる化合物には V_{max} に対する優れた作用が認められた。

試験例5

[自発神経発火の抑制]

自発神経発火に対する抑制作用を評価するために、Burchiel, KJ., Exp. Neurol., 102, 249-253 (1988)を参考に以下の方法で実験した。即ち、自発発火を観察するラットは1週間以上前に左伏在神経を膝関節部付近で切断し、切断した神経が再接着しないように3 mm程度を切り取った。ウレタン（1 g/kg体重）麻酔下に左伏在神経を露出させ、切断部より1 cm程度近位部を周辺組織から剥離した。また、化合物投与のため右頸静脈にカテーテルをあらかじめ挿入した。剥離した神経を白金フック電極にのせ、神経が乾かないように流動パラフィンをかけた。電極は微小電極アンプに接続し、オシロスコープからA/Dコンバータを介し、コンピュータ上で記録した。記録された神経発火は

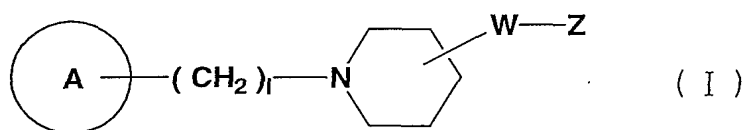
解析ソフト (AcqKnowledge) を使って 10 秒間あたりの発火数で評価した。その結果、表 4 (Ectopic Firing ($ID_{50} \text{ mg/kg}$)) に示すように、本発明にかかる化合物は自発神経発火に対して優れた抑制作用を示した。

表 4

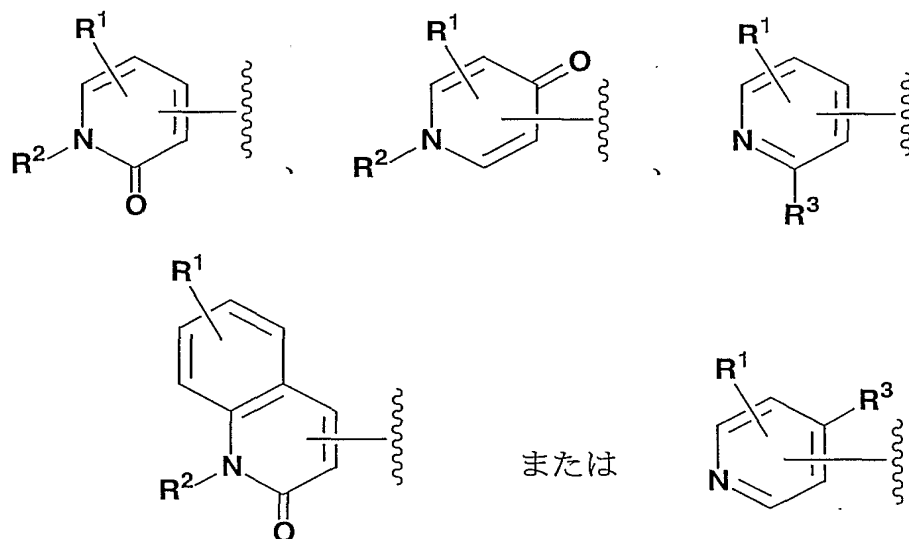
| 実施例番号 | 試験例 3 SBFI ($IC_{50} \mu\text{M}$) | 試験例 4 V_{max} ($IC_{50} \mu\text{M}$) | 試験例 5 Ectopic Firing ($ID_{50} \text{ mg/kg}$) |
|-------|---|---|---|
| 285 | 7.7 | 2.9 | 0.13 |
| 291 | 14.5 | 6 | 0.1 |
| 299 | 5.3 | 50 | 0.1 |
| 301 | 6.5 | 100 | 0.18 |
| 302 | 1.2 | 22.5 | 0.14 |
| 306 | 1.3 | 1.9 | 0.17 |
| 308 | 0.5 | 3.1 | 0.22 |
| 309 | 1 | 6.3 | 0.19 |
| 311 | 0.7 | 2 | 0.13 |
| 313 | 1.5 | 8.6 | 0.16 |
| 319 | 10.2 | 10 | 0.082 |
| 320 | 17 | 14.8 | 0.041 |
| 323 | 4.8 | 3.9 | 0.083 |
| 326 | 1.9 | 3.98 | 0.18 |
| 333 | 5.4 | 4.9 | 0.15 |
| 334 | — | 17.5 | 0.03 |
| 335 | — | 7.8 | 0.034 |
| 337 | — | — | 0.3 |
| 338 | 1.2 | 11.4 | 0.19 |
| 343 | — | 30 | 0.13 |
| 344 | — | 30 | 0.19 |
| 345 | — | — | 0.4 |
| 349 | — | — | 0.17 |
| 351 | — | — | 0.17 |
| 370 | 33.6 | 45 | 0.081 |
| 372 | 21.8 | 9.3 | 0.11 |
| 376 | 20.3 | — | 0.07 |
| 380 | 3.9 | 8.6 | 0.1 |
| 381 | 3 | 100 | 0.56 |

請求の範囲

1. 下記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、環Aは式



(式中、 R^1 は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(5)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(6)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、(7)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、(8)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、(9)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(10)置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(11)置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(12)置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、(13)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または(14)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す；

R^2 は(1)水素原子、(2)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(3)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(4)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、

(5)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、(6)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、(7)置換されていてもよいアミノ基、(8)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または(9)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す；

R^3 は(1)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(2)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、(3)置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルオキシ基または(4)置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルケニルオキシ基を示す。)で表わされる環を示す；

Wは(1)単結合、(2)置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、(3)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基、(4)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、(5)式 $-U-V-$ (式中、Uは(i)単結合、(ii)酸素原子、(iii)硫黄原子、(iv)式 $-NH-$ で表わされる基、(v)置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、(vi)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基または(vii)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基を、Vは(i)単結合、(ii)置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、(iii)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基、(iv)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、(v)酸素原子、(vi)硫黄原子、(vii)式 $-CO-$ 、(viii) $-SO-$ または(ix) $-SO_2-$ で表わされる基を示す；

ただし、上記定義において、UおよびVが同じ基を示す場合は除かれ、且つ、UおよびVのうち一方は単結合、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基を示す。)で表わされる基を示す；

Zは(1)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、(2)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基または(3)式 $-N(R^4)R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって(i)水素原子、(ii)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(iii)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(iv)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、(v)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、(vi)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、(vii)置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基、(viii)置換されていてもよい5ないし14員

芳香族複素環基もしくは(ix) C_{1-6} 脂肪族アシル基を示すか、または、(x) R^4 および R^5 が結合により一緒になって 3 ないし 8 員含窒素環基を形成してもよい。) で表わされる基を示す；

1 は 0 ないし 6 の整数を示す。

2. W が式 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 $-CH_2-CH(CN)-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-CH_2-NH-CO-$ 、 $-NH-SO_2-$ または $-CH_2-NH-SO_2-$ で表わされる基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. W が式 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH\equiv CH-$ または $-CH_2-O-$ で表わされる基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4. Z が置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. Z がそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基またはチエニル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6. Z が C_{6-14} 芳香族炭化水素環基または 5 ないし 14 員芳香族複素環基であり、且つさらに当該環が(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(5)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、(6)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(7)置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、(8)置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(9)置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、(10)置換されていてもよい 5 ないし 14 員ヘテロアリールオキシ基、(11)置換されていてもよいアミノ基、(12)置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基、(13)置換されていてもよい 5 ないし 14 員非芳香族複素環、(14) C_{1-6} アルキルスルホニル基および

(15) C_{1-4} アルキレンジオキシ基から選ばれる 1 以上の基でそれぞれ置換されていてもよい請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. Z が式 $-N(R^4)R^5$ [式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記定義に同意義を示す。] で表わされる基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

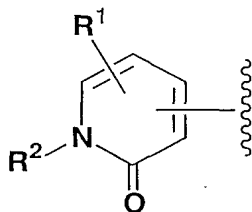
8. R^4 および R^5 が同一または相異なって水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-6} アルキル基である請求項 7 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. R^4 および R^5 が結合して一緒になり置換されていてもよい 3 ないし 8 員含窒素環基を形成している請求項 7 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. Z が置換されていてもよいピペリジル基、置換されていてもよいピペラジル基または置換されていてもよいモルホリニル基である請求項 9 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11. 1 が 1 である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12. 環 A が式



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記定義に同意義を示す) で表わされる請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

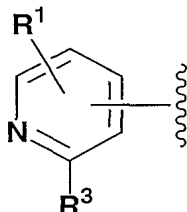
13. R^1 が水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基である請求項 12 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14. R^1 が水素原子である請求項 12 記載の化合物もしくはその塩またはそ

これらの水和物。

15. R^2 が水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項12記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16. 環Aが式

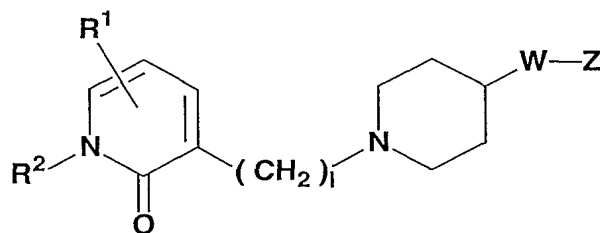


(式中、 R^1 および R^3 はそれぞれ前記定義に同意義を示す)で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

17. R^3 が水酸基または C_{1-6} アルコキシ基である請求項16記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

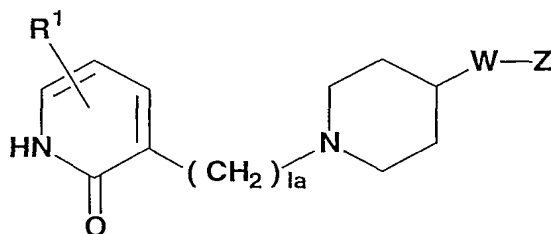
18. 基 $-W-Z$ の結合位置がピペリジン環の2位または4位である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19. 式



(式中、 R^1 、 R^2 、 W 、 Z および l は請求項1記載の定義に同意義を示す)で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20. 式



(式中、 R^1 、WおよびZは前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示し、 $1a$ は1または2の整数を示す)で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21. 1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン、

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2, 3-(メチレンジオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン、

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン、

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[2-(イソブチルオキシ)フェニル]エチル]ピペリジン、

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル]ピペリジン、

1-[(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-1-エテニル]ピペリジン、

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン、

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(E)-2-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル]ピペリジン、

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(Z)-2-[2-(シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテ

ニル] ピペリジン、

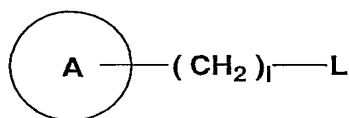
1-[(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(*E*)-2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エテニル] ピペリジン、

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[2-[(2-シクロヘキシルメチルオキシ)フェニル]-1-エチニル] ピペリジン、

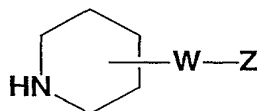
1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(2, 4-ジフルオロフェノキシ)メチル] ピペリジン、

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-4-[(2, 5-ジフルオロフェノキシ)メチル] ピペリジンもしくはその塩またはそれらの水和物。

22. 式

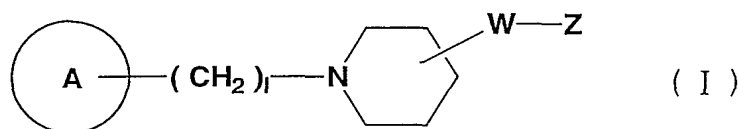


(式中、環Aおよびlは前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示し、Lは脱離基を示す)で表わされる化合物、その塩またはそれらの反応性誘導体と式



(式中、WおよびZは前記請求項1記載の定義にそれぞれ同意義を示す)で表わされる化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の製造法。

23. 下記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬組成物。



式中の各記号はそれぞれ前記定義に同意義を示す。

- 24. ナトリウム・チャンネル阻害剤またはカリウム・チャンネル阻害剤である請求項23記載の組成物。
- 25. 不整脈の予防・治療薬である請求項23記載の組成物。
- 26. Vaughan Williams分類III群抗不整脈薬である請求項23記載の組成物。
- 27. 鎮痛薬である請求項23記載の組成物。
- 28. 神経痛の治療・予防剤である請求項23記載の組成物。
- 29. 神経痛が糖尿病性神経痛、HIV性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛または脳卒中後疼痛である請求項28記載の組成物。
- 30. 請求項1に記載した化合物もしくはその塩またはそれらの水和物をナトリウムチャンネル阻害剤またはカリウムチャンネル阻害剤、不整脈の予防・治療薬、Vaughan Williams分類III群抗不整脈薬、鎮痛薬、神経痛の治療・予防剤の製造に用いる用途。
- 31. 神経痛が糖尿病性神経痛、HIV性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛または脳卒中後疼痛である請求項30に記載した用途。
- 32. 請求項1に記載した化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、ナトリウムチャンネル阻害またはカリウムチャンネル阻害が予防・治療に有効な疾患、不整脈、Vaughan Williams分類III群抗不整脈、痛み、神経痛を予防・治療する方法。
- 33. 神経痛が糖尿病性神経痛、HIV性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、断端痛、脊髄損傷後疼痛、視床痛または脳卒中後疼痛である請求項32に記載した方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 417/14,
A61K31/4545, 496, 5377, A61P9/06, 9/10, 25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 417/14,
A61K31/4545, 496, 5377, A61P9/06, 9/10, 25/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|---------------------------------------|
| PX | WO, 00/34278, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 15 June, 2000 (15.06.00), RN=274673-33-5 & EP, 1067130, A1 | 1, 4-6, 18, 22 |
| X | WO, 99/50263, A1 (WARNER-LAMBERT CO.), 07 October, 1999 (07.10.99) & AU, 9919184, A & BR, 9815786, A & NO, 2000004696, A | 1-3, 7, 8, 18, 22-24, 30 |
| X | WO, 99/31062, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 24 June, 1999 (24.06.99), & AU, 9915045, A | 1-6, 11, 16-18, 22-24, 27-31 |
| X | FR, 2761067, A (SYNTHELABO S.A.), 25 September, 1998 (25.09.98) (Family: none) | 1, 4, 6, 18, 22-24, 27-31 |
| X | WO, 98/43956, A1 (EISAI CO., LTD.), 08 October, 1998 (08.10.98) & AU, 9865209, A & EP, 976732, A1 & NO, 9904720, A | 1-4, 6, 11, 16-18, 22-24, 27-31 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 February, 2001 (21.02.01)

Date of mailing of the international search report
06 March, 2001 (06.03.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00287

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|------------------------------------|
| X | WO, 98/07703, A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 26 February, 1998 (26.02.98), & EP, 934932, A1 | 1-6, 11, 18, 22, 23 |
| X | US, 5665719, A (MERK & CO., INC.), 09 September, 1997 (09.09.97) (Family: none) | 1, 4, 5, 12-20, 22, 23 |
| X | WO, 97/13766, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17 April, 1997 (17.04.97), & CA, 2234619, A & AU, 9671459, A & EP, 863141, A1 & US, 6130232, A | 1, 16-18, 22, 23 |
| X | WO, 97/10238, A1 (SYNTHELABO S.A.), 20 March, 1997 (20.03.97), & FR, 2738822, A & FR, 2739100, A & CA, 2228038, A & AU, 9669919, A & EP, 850235, A1 & CN, 1202168, A & BR, 9610579, A & JP, 11-514982, A & US, 5958924, A & NO, 9801141, A | 1, 2, 4-6, 18, 22, 23, 24, 30 |
| X | WO, 95/23507, A1 (FMC CORP.), 08 September, 1995 (08.09.95), & CA, 2184576, A & AU, 9519351, A & EP, 748159, A1 & HU, 75053, A & CN, 1147193, A & JP, 9-505080, A & BR, 9506972, A & ZA, 9501702, A & NO, 9603641, A | 1, 4-6, 11, 18, 22 |
| X | WO, 95/02405, A1 (MERK & CO., INC.), 26 January, 1995 (26.01.95) & AU, 9475132, A & EP, 714299, A1 & JP, 9-500134, A | 1, 2, 4-6, 11, 16-18, 22-24, 30 |
| X | AU, 9170939, A (YOSHINARI HIGUCHI), 09 May, 1991 (09.05.91) (Family: none) | 1-11, 18, 22-26, 30 |
| X | EP, 577325, A1 (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 05 January, 1994 (05.01.94), & US, 5457099, A & JP, 6-73011, A | 1, 4, 6, 18, 22, 23 |
| X | EP, 506545, A2 (ELF SANOFI), 30 September, 1992 (30.09.92), & FR, 2674435, A & FR, 2674752, A & CA, 2063941, A & AU, 9213168, A & HU, 61465, A & JP, 7-145166, A & US, 5604245, A | 1, 7, 8, 16-18, 22, 23 |
| X | JP, 2-264773, A (IKEDA MOHANDO CO., LTD.), 29 October, 1990 (29.10.90) (Family: none) | 1, 2, 4-6, 18, 22, 23 |
| X | EP, 356230, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 28 February, 1990 (28.02.90), RN=128813-76-9 & JP, 2-108688, A & US, 5010088, A & CA, 1318672, A | 1, 4-6, 18, 22 |
| X | JP, 64-63518, A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 09 March, 1989 (09.03.89) (Family: none) | 1-6, 11, 18, 22-26, 30 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00287

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|---------------------------|
| X | EP, 236140, A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 09 September, 1987 (09.09.87), & DK, 8701113, A & JP, 63-301821, A & JP, 1-34963, A & US, 5358949, A | 1-10, 22-26, 30 |
| X | FR, 2467849, A (C.M.INDUSTRIES S.A.), 30 April, 1981 (30.04.81) (Family: none) | 1, 7, 8, 15-18, 22, 23 |
| X | EP, 21973, A2 (C.M.INDUSTRIES S.A.), 07 January, 1981 (07.01.81) & FR, 2459240, A & ES, 492484, A & EP, 45980, A1 & CA, 1142936, A & JP, 56-36481, A & US, 4409228, A | 1, 7, 8, 18, 22, 23 |
| A | WO, 94/29305, A1 (JANSSEN PHARM.N.V.), 22 December, 1994 (22.12.94), & AU, 9471838, A & NO, 9504801, A & FI, 9505916, A & BR, 9406765, A & ZA, 9404106, A & EP, 701556, A1 & CZ, 9503192, A & SK, 9501544, A & NZ, 268575, A & TW, 282469, A & JP, 8-511014, A & CN, 1125443, A & US, 5691354, A & SG, 48821, A & IL, 109975, A | 1-31 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00287

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32,33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions of claims 32 and 33 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 417/14,
A61K31/4545, 496, 5377, A61P9/06, 9/10, 25/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 417/14,
A61K31/4545, 496, 5377, A61P9/06, 9/10, 25/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|-----------------------------------|
| PX | WO, 00/34278, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 1 5. 6月. 2000 (15. 06. 00), RN=274673-33-5& EP, 1067130, A1 | 1, 4-6, 18, 22 |
| X | WO, 99/50263, A1 (WARNER-LAMBERT CO.), 7. 10 月. 1999 (07. 10. 99) & AU, 9919184, A& BR, 9815786, A&NO, 2000004696, A | 1-3, 7, 8, 18, 22-24, 30 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 02. 01

国際調査報告の発送日

06. 03. 01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|--|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | WO, 99/31062, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 24. 6月. 1999 (24. 06. 99) & AU, 9915045, A | 1-6, 11, 16-18, 22-24, 27-31 |
| X | FR, 2761067, A (SYNTHELABO S.A.), 25. 9月. 1 998 (25. 09. 98) (ファミリーなし) | 1, 4, 6, 18, 22-24, 27-31 |
| X | WO, 98/43956, A1 (EISAI CO., LTD.), 8. 10月. 1998 (08. 10. 98) & AU, 9865209, A & EP, 976732, A1 & NO, 9904720, A | 1-4, 6, 11, 16- 18, 22- 24, 27- 31 |
| X | WO, 98/07703, A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 2 6. 2月. 1998 (26. 02. 98) & EP, 934932, A1 | 1-6, 11, 18, 22, 23 |
| X | US, 5665719, A (MERK & CO., INC.), 9. 9月. 19 97 (09. 09. 97) (ファミリーなし) | 1, 4, 5, 12-20, 22, 23 |
| X | WO, 97/13766, A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17. 4月. 1997 (17. 04. 97) & CA, 2234619, A & AU, 9671459, A & EP, 863141, A1 & US, 6130232, A | 1, 16-18, 22, 23 |
| X | WO, 97/10238, A1 (SYNTHELABO S.A.), 20. 3 月. 1997 (20. 03. 97) & FR, 2738822, A & FR, 2739100, A & CA, 2228038, A & AU, 9669919, A & EP, 850235, A1 & CN, 1202168, A & BR, 9610579, A & JP, 11-514982, A & US, 5958924, A & NO, 9801141, A | 1, 2, 4-6, 18, 22, 23, 24, 30 |
| X | WO, 95/23507, A1 (FMC CORP.), 8. 9月. 199 5 (08. 09. 95) & CA, 2184576, A & AU, 9519351, A & EP, 748159, A1 & HU, 75053, A & CN, 1147193, A & JP, 9-505080, A & BR, 9506972, A & ZA, 9501702, A & NO, 9603641, A | 1, 4-6, 11, 18, 22 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|---|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | WO, 95/02405, A1 (MERK & CO., INC.), 26. 1 月. 1995 (26. 01. 95) & AU, 9475132, A & EP, 714299, A1 & JP, 9-500134, A | 1, 2, 4-6, 11, 16- 18, 22- 24, 30 |
| X | AU, 9170939, A (YOSHINARI HIGUCHI), 9. 5月. 1 991 (09. 05. 91) (ファミリーなし) | 1-11, 1 8, 22-2 6, 30 |
| X | EP, 577325, A1 (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 5. 1月. 1994 (05. 01. 94) & US, 5457099, A & JP, 6-73011, A | 1, 4, 6, 18, 22, 23 |
| X | EP, 506545, A2 (ELF SANOFI), 30. 9月. 1992 (30. 09. 92) & FR, 2674435, A & FR, 2674752, A & CA, 2063941, A & AU, 9213168, A & HU, 61465, A & JP, 7-145166, A & US, 5604245, A | 1, 7, 8, 16-18, 22, 23 |
| X | JP, 2-264773, A (IKEDA MOHANDO CO., LTD.), 2 9. 10月. 1990 (29. 10. 90) (ファミリーなし) | 1, 2, 4- 6, 18, 22, 23 |
| X | EP, 356230, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), 28. 2月. 1990 (28. 02. 90), RN=128813-76-9 & JP, 2-108688, A & US, 5010088, A & CA, 1318672, A | 1, 4-6, 18, 22 |
| X | JP, 64-63518, A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LT D.), 9. 3月. 1989 (09. 03. 89) (ファミリーなし) | 1-6, 1 1, 18, 22-26, 30 |
| X | EP, 236140, A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 9. 9月. 1987 (09. 09. 87) & DK, 8701113, A & JP, 63-301821, A & JP, 1-34963, A & US, 5358949, A | 1-10, 22-26, 30 |
| X | FR, 2467849, A (C.M. INDUSTRIES S.A.), 30. 4 月. 1981 (30. 04. 81) (ファミリーなし) | 1, 7, 8, 15-18, 22, 23 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|---------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | EP, 21973, A2 (C.M. INDUSTRIES S.A.), 7. 1月. 1 981 (07. 01. 81) & FR, 2459240, A&ES, 492484, A& EP, 45980, A1&CA, 1142936, A& JP, 56-36481, A&US, 4409228, A | 1, 7, 8, 18, 22, 23 |
| A | WO, 94/29305, A1 (JANSSEN PHARM. N.V.), 22. 1 2月. 1994 (22. 12. 94) & AU, 9471838, A&NO, 9504801, A& FI, 9505916, A&BR, 9406765, A& ZA, 9404106, A&EP, 701556, A1& CZ, 9503192, A&SK, 9501544, A& NZ, 268575, A&TW, 282469, A& JP, 8-511014, A&CN, 1125443, A& US, 5691354, A&SG, 48821, A& IL, 109975, A | 1-31 |

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3 2, 3 3 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 3 2, 3 3 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。